FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1909 — THÈSE — N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 22 Juillet 1909 à 1 heure

PAR

Pierre BEAUSSART

Interne des Asiles de la Seine
Ancien Externe des Hôpitaux

LE

Sérodiagnostic de la Syphilis

" RÉACTION DE WASSERMANN "

Son application à la Neurologie et à la Psychiâtrie

Travail de l'Hôpital Lariboisière, de l'Asile de Villejuif et de l'Institut Pasteur

Président : M. GILBERT BALLET, *professeur*

Juges : MM. RAYMOND, *professeur*
THOINOT, *professeur*
CLAUDE, *agrégé*

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
HENRI JOUVE, Éditeur
15, rue Racine, 15

1909

Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN	M. LANDOUZY
PROFESSEURS	MM.
Anatomie	NICOLAS
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	GARIEL
Chimie organique et Chimie générale	GAUTIER
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales	BOUCHARD
Pathologie médicale	BRISSAUD, DEJERINE
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE
Anatomie pathologique	Pierre MARIE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	HARTMANN
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	GILBERT
Hygiène	CHANTEMESSE
Médecine légale	THOINOT
Histoire de la médecine et de la chirurgie	CHAUFFARD
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	HAYEM, DIEULAFOY, DEBOVE, LANDOUZY
Maladies des enfants	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	Gilbert BALLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND
Clinique chirurgicale	DELBET, QUENU, RECLUS, SEGOND
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	ALBARRAN
Clinique d'accouchements	PINARD, BAR, RIBEMONT-DESSAIGNES
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	Albert ROBIN

Agrégés en exercice

MM.

AUVRAY	CUNEO	LAUNOIS	NOBECOURT
BALTHAZARD	DEMELIN	LECENE	OMBREDANNE
BRANCA	DESGREZ	LEGRY	POTOCKI
BEZANÇON (F.)	DUVAL (P.)	LENORMANT	PROUST
BRINDEAU	GOSSET	LOEPER	RENON
BROCA (A.)	GOUGET	MACAIGNE	RICHAUD
BRUMPT	JEANNIN	MAILLARD	RIEFFEL
CARNOT	JEANSELME	MARION	SICARD
CASTAIGNE	JOUSSET (A.)	MORESTIN	ZIMMERN
CLAUDE	LABBE (M.)	MULON	
COUVELAIRE	LANGLOIS	NICLOUX	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

AUX MIENS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR GILBERT BALLET

Professeur de la clinique des maladies mentales
et des maladies de l'encéphale
Médecin de l'Asile clinique (Sainte-Anne)
Chevalier de la légion d'honneur

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LAUNOIS

Médecin de l'hôpital Lariboisière
Docteur ès sciences de l'Université de Paris
Chevalier de la Légion d'honneur

Qui nous a donné l'idée de ce travail ; nous ne saurons jamais assez le remercier de la paternelle bienveillance qu'il nous a toujours témoignée ; nous le prions d'agréer notre vive reconnaissance pour les nombreux témoignages d'affectueux intérêt que nous avons sans cesse reçus de lui.

C'est un devoir pour nous d'inscrire à la première page de notre thèse, comme faible témoignage de notre reconnaissance, le nom des maîtres éminents qui nous ont guidé et encouragé dans nos études.

MONSIEUR LE DOCTEUR BAR É

Médecin de l'Hôpital Laënnec
(1903-1904)

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHAUFFARD

Médecin de l'Hôpital Cochin
(Stage 1904-1905)

A MES MAITRES D'EXTERNAT

MONSIEUR LE PROFESSEUR TERRIER

In memoriam

Professeur de Clinique chirurgicale
Chirurgien de l'Hôpital de la Pitié

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GOSSET

(Chirurgien assistant de la Clinique)
(1905-1906)

MONSIEUR LE DOCTEUR BABINSKI

Médecin de l'Hôpital de la Pitié
(1906-1907)

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LAUNOIS

Médecin de l'Hôpital Lariboisière
(1907-1908)

MONSIEUR LE DOCTEUR TRIBOULET

Médecin de l'Hôpital Trousseau
(1908-1909)

MONSIEUR LE PROFESSEUR BAR

Professeur de clinique obstétricale et gynécologique
(clinique Tarnier)
(Stage 1909)

A MM. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PEYROT

Chirurgien honoraire

DE MASSARY

Médecin des Hôpitaux

QUEYRAT

Médecin de l'Hôpital Ricord

DANLOS

Médecin de l'hôpital Saint-Louis

DUJARRIER

Chirurgien des Hôpitaux

ALGLAVE

Chef de Clinique chirurgicale

LE DOCTEUR COTTU

Assistant de consultation à l'Hôtel-Dieu

A MONSIEUR LE DOCTEUR LEVADITI

de l'Institut Pasteur

Que nous remercions vivement d'avoir bien voulu nous recevoir dans son laboratoire pendant près de deux ans et de nous avoir dirigé avec bienveillance dans les recherches qui font l'objet de notre thèse. M. Levaditi a été, en France, le premier expérimentateur de la réaction de Wassermann; nous ne pouvions avoir de meilleur guide.

A MONSIEUR LE DOCTEUR MARIE

Médecin en chef de l'Asile de Villejuif
Directeur du laboratoire de Psychologie pathologique
de l'Ecole des Hautes-Etudes

Qui avec une extrême obligeance nous a ouvert son service de Villejuif où, en collaboration de M. Levaditi, il avait étudié le sérodiagnostic dans la paralysie générale en particulier.

Il nous a fourni la plupart des éléments cliniques qui nous ont permis de poursuivre nos expériences. Grâce à l'intérêt qu'il nous a porté nous avons pu mener à bien notre travail. Nous lui en sommes infiniment reconnaissant.

A MONSIEUR LE DOCTEUR LEGRAIN

Médecin en chef de l'Asile de Ville-Evrard

A MONSIEUR LE DOCTEUR TRUELLE

Médecin-directeur de l'Asile de Moisselles

A MONSIEUR LE DOCTEUR BLIN

Médecin en chef de la colonie de Vaucluse

LE

Sérodiagnostic de la Syphilis

« Réaction de Wassermann »

La syphiligraphie a subi dans ces dernières années une remarquable transformation; jusqu'alors science purement clinique elle est devenue science de laboratoire :

En 1903 Metchnikoff et Roux, à l'Institut Pasteur, publient les résultats des expériences qui leur ont permis de réaliser la transmission de la syphilis aux anthropoïdes (chimpanzé, gibbon, orang-outang).

Ils poursuivent leurs recherches; de nombreux auteurs les reprennent et élargissent le domaine de la syphilis expérimentale (transmission de la syphilis aux singes inférieurs, au lapin).

En mars 1905 Schaudinn, assisté d'Hoffmann, à l'Office sanitaire de Berlin, découvre le *spirochæte pallida*, agent spécifique de la vérole.

Peu de temps après, Metchnikoff et Roux décèlent ce parasite dans les lésions cutanées des chimpanzés et macaques inoculés, Levaditi dans les tissus des hérédo-syphilitiques.

Depuis, d'innombrables recherches sont venues confirmer ces constatations et consacrer définitivement la grande découverte de Schaudinn et Hoffmann.

Enfin, à ce faisceau de connaissances précieuses est venu s'ajouter le séro-diagnostic de la syphilis. Disons tout de suite que cette réaction imaginée récemment par Wassermann et ses collaborateurs Neisser, Bruck, s'appuyait sur la recherche, dans les organismes infectés par le spirochœte, des anticorps et des antigènes syphilitiques, au moyen de la méthode biologique de Bordet et Gengou qui, déjà par ses auteurs et en Allemagne, avait été appliquée avec succès à la recherche d'anticorps et d'antigènes dans les affections les plus diverses. Mais les travaux nombreux qui succédèrent aux premiers mémoires de Wassermann, tout en confirmant ses affirmations quant à la spécificité de la réaction ont modifié sensiblement l'idée directrice de l'auteur. L'hypothèse de la combinaison de vrais anticorps et antigènes syphilitiques, identiques aux anticorps et antigènes microbiens (typhus, choléra) a dû être abandonnée. Après de nombreuses controverses on a formulé au sujet de la séro-réaction de la syphilis une conception théorique nouvelle plus conforme aux constatations des expérimentateurs.

Malgré ce changement, la séro-réaction de Wassermann ne saurait être exposée d'une façon compréhensible sans suivre fidèlement la pensée de l'auteur et sans tenir compte, au moins provisoirement, de l'hypothèse initiale des antigènes et des anticorps.

Les antigènes et les anticorps

LA DÉVIATION DU COMPLÉMENT

Méthode de Bordet-Gengou

Il est de notion ancienne qu'un certain nombre de maladies infectieuses confèrent l'immunité, c'est-à-dire qu'une première atteinte donne à l'organisme le pouvoir de résister à l'invasion d'une nouvelle infection de même nature : c'est ainsi qu'un variolé est définitivement à l'abri d'une nouvelle variole.

Depuis longtemps également, il était établi qu'en administrant à un animal des quantités appropriées de toxine, il est possible de le rendre résistant à l'égard des microbes et des sécrétions microbiennes, en un mot de l'immuniser (Salmon et Smith, Charrin, Roux).

Plus tard il fut démontré que, dans les humeurs des organismes ainsi immunisés, il existe des antitoxines ou composés capables de transmettre à des animaux neufs les mêmes propriétés de résistance spécifique (Behring et Kitasato). D'où deux sortes d'immunité : l'immunité active qu'on crée chez un animal ; l'immunité passive que présente l'organisme injecté avec le sérum antitoxique.

A cette propriété antitoxique s'ajoute une propriété antimicrobienne ; c'est ce qu'a observé Pfeiffer, en particulier chez les animaux vaccinés au moyen de vibrions cholériques : cet auteur remarqua que les vibrions cholériques injectés dans la cavité péritonéale d'un animal (cobaye) vacciné contre le choléra, s'immobilisent et se transforment rapidement en granulations (phénomène de Pfeiffer). Le même phénomène se manifeste si on emploie un animal neuf, à condition d'injecter une émulsion de vibrions cholériques additionnée au préalable d'une certaine dose de sérum préventif bien actif. Pfeiffer pensait que ce phénomène de transformation en granulations ne pouvait se produire qu'à l'intérieur de l'organisme et que les substances provoquant la métamorphose des vibrions étaient dues à l'activité sécrétoire des cellules endothéliales.

Metchnikoff constata bientôt après qu'on pouvait produire *in vitro* le phénomène de Pfeiffer en mettant en contact les vibrions avec une trace de sérum préventif et une petite quantité de lymphe péritonéale contenant des leucocytes.

Enfin Bordet fit remarquer que, chauffé à 60 degrés, l'immunsérum reste préventif et peut encore immuniser, mais il perd son pouvoir bactéricide ; ce pouvoir peut lui être rendu en le mélangeant avec du sérum neuf bien frais qui n'est pas lui-même bactéricide.

Ce furent ces constatations qui amenèrent Bordet à énoncer cette affirmation que deux substances, le sérum neuf et l'immunsérum, toutes les deux peu ou pas bac-

tériciides peuvent en se combinant déterminer une intense destruction des bactéries.

Quels sont les caractères de ces deux substances, inactives par elles-mêmes mais puissamment bactéricides si on les réunit ensemble ? La substance contenue dans l'immunsérum, résistant à la température de 55 degrés, est seule douée de spécificité. Au contraire, le principe renfermé dans le sérum neuf bactéricide est extrêmement labile, se débruit, soit spontanément, soit par un chauffage à 55 degrés et n'est pas spécifique.

Or, le même phénomène apparaît aussi dans le cas où, au lieu d'immuniser à l'aide de microbes pathogènes, on se sert de cellules incapables de provoquer dans l'organisme des troubles apparents.

En effet si on injecte à un animal des globules rouges provenant d'un animal appartenant à une autre espèce, on constate que le sérum du premier animal ainsi immunisé acquiert la propriété d'agglutiner, de dissoudre avec une forte intensité les érythrocytes du second et de permettre ainsi à l'hémoglobine de diffuser hors du protoplasma cellulaire et de colorer le sérum (phénomène de l'hémolyse).

On constate alors que cette action hémolytique est spécifique.

De plus on trouve, tout comme pour les principes microbicides, que le sérum hémolytique, chauffé à 55 degrés, perd son pouvoir dissolvant et qu'on peut lui rendre ce pouvoir si on a soin d'ajouter une trace de sérum neuf par lui-même peu ou pas actif.

De ces découvertes faites sur le terrain de l'immunité

cellulaire, on peut dégager la loi suivante : « l'introduction au sein d'un organisme neuf, soit d'éléments microbiens, soit de cellules prélevées sur des animaux appartenant à une autre espèce, détermine le plus souvent l'apparition dans le sérum de cet organisme d'une substance capable d'influencer électivement ces microbes ou ces cellules. Mise en contact avec ces microbes ou ces cellules, cette substance rend ces éléments extrêmement vulnérables à l'égard d'un principe existant dans le sérum normal, principe qui par lui-même n'est que peu ou pas actif » (Levaditi).

Nous avons considéré le mécanisme qui préside à la genèse des principes cytotoxiques ; en quoi consiste l'action que ces sérums antibactériens ou anticellulaires exercent sur les éléments sensibles ? En chauffant à 55 degrés un immunsérum actif, on réussit à le transformer en un principe incapable d'agir, et à faire que ce dernier récupère son pouvoir en ayant soin de lui ajouter une trace de sérum actif. Ce phénomène de la réactivation devient compréhensible si l'on se reporte aux recherches d'Erlich et Morgenroth, aux recherches de Bordet. D'après eux le processus hémolytique ou bactériolytique est dû à l'intervention de deux substances : le *complément* et l'*ambocepteur*, pour les premiers l'*alexine* et la *sensibilisatrice* pour le second.

Etude des propriétés respectives de la sensibilisatrice et de l'alexine

La *sensibilisatrice* (Bordet) est produit d'immunisation spécifique ; elle est thermostabile ; elle se fixe sur les globules correspondants. La sensibilisatrice est produit d'immunisation ; elle se développe dans les sérums préparés, et augmente au fur et à mesure des injections immunisantes, jusqu'à un maximum qu'il est ensuite difficile de dépasser. La sensibilisatrice est spécifique, c'est-à-dire qu'elle n'agit que sur les globules de l'espèce animale qui ont servi à faire la préparation de l'animal fournisseur du sérum. Par exemple, un sérum hémolytique pour le mouton, obtenu chez le lapin par des injections de globules de mouton, restera sans action sur des hématies de bœuf, de chien, ou de toute autre espèce animale ; de même, un sérum hémolytique pour le lapin, obtenu chez le cobaye par des injections de globules de lapin, restera sans action sur les hématies de chien, de mouton... ; non seulement il restera sans action, mais il ne se fixera pas sur les globules d'aucune des autres espèces ; si on les met en contact, même pendant un temps prolongé, le sérum gardera tout son pouvoir hémolytique pour les hématies de l'espèce animale qui a servi à faire la préparation par injections intrapéritonéales.

L'hémolysine a, au contraire, la propriété de se fixer énergiquement sur les globules qui ont servi à faire l'immunisation.

Prenons par exemple du sérum de lapin préparé au moyen d'injections de globules rouges de mouton, et préalablement chauffé à 55 degrés pour détruire son alexine. Mettons-le en contact avec des globules rouges de mouton en suspension dans de l'eau physiologique. Plaçons ce mélange à l'étude à 37 degrés pendant une heure. Les globules n'ont subi aucune modification apparente. Si on les sépare par centrifugation, on constate deux phénomènes qui sont la conséquence l'un de l'autre :

1° D'une part le sérum a perdu toute sa sensibilisatrice hémolytique, et si on le réactive, il est incapable de produire l'hémolyse de nouveaux globules de mouton mis en contact avec lui ;

2° D'autre part, les globules ont absorbé toute la sensibilisatrice qui s'est intimement fixée sur eux. En effet, même si on les lave à plusieurs reprises dans l'eau physiologique, en les centrifugeant soigneusement après chaque lavage, l'adjonction d'une petite quantité de sérum d'animal neuf produit l'hémolyse dans les mêmes conditions que le fait le sérum hémolytique non chauffé.

Le corollaire de cette propriété, c'est que d'une part, si un deuxième lot de globules est mis en contact avec le sérum qui a servi à sensibiliser les premiers globules, ils n'y trouvent plus de sensibilisatrice et restent ensuite inattaqués, c'est-à-dire ne s'hémolysent pas en présence d'un sérum neuf.

Un autre corollaire, c'est que si on met, en présence du sérum hémolytique chauffé, des globules d'une autre

espèce que le mouton, ceux-ci ne sont pas sensibilisés, n'absorbent aucune hémolysine, et qu'ensuite lavés et mis en présence d'un sérum neuf, ils ne subissent aucune hémolyse. Il nous reste à revenir sur un des caractères de l'hémolysine, celui qui permet de la différencier de l'alexine : c'est sa résistance au chauffage à 55 degrés et jusqu'à 70 degrés. Par opposition à la fragilité de l'alexine au chauffage, que pour cette raison on dit être thermolabile, on dit au contraire que la sensibilisatrice est thermostabile.

Etudions maintenant les propriétés de l'*alexine*.

L'alexine n'est pas produit d'immunisation et n'est pas spécifique, elle est commune à tous les sérums neufs et frais (1).

Nous avons dit qu'un sérum hémolytique, qui avait perdu son pouvoir lytique, par chauffage à 55 degrés, c'est-à-dire dont l'alexine avait été détruite, pouvait être réactivé par l'adjonction d'une petite quantité de sérum neuf, c'est donc que l'alexine n'existe pas seulement dans les sérums préparés, mais également dans le sérum des animaux neufs.

Prenons l'exemple du sérum de lapin préparé par des injections de globules de mouton et hémolytiques pour ces globules : chauffé à 55 degrés il perd son pouvoir hémolytique, mais peut être réactivé non seulement par un sérum de lapin neuf, mais encore par le sérum d'un autre animal neuf, par exemple du cobaye. Il n'est

1. Contrairement à Bordet, Erlich admet une foule de compléments différents dans un même sérum.

même pas nécessaire de faire le mélange de ce sérum neuf d'une autre espèce avec le sérum hémolytique, il suffit de le mettre en présence de globules sensibilisés et lavés pour voir l'hémolyse se produire.

L'alexine donc, non seulement n'est pas un produit d'immunisation, mais elle n'est également pas spécifique ; c'est une substance commune à tous les sérums et qui vient compléter l'action de la sensibilisatrice pour produire l'action lytique ; c'est pourquoi les auteurs allemands lui donnent le nom de *complément*.

Il nous reste à étudier une des propriétés de l'alexine les plus importantes au point de vue pratique, parce que c'est sur elle qu'est basée la *méthode* de *déviation du complément*.

Si on met des globules rouges sensibilisés en présence d'un sérum neuf, le phénomène de l'hémolyse se produit ; mais si on reprend ensuite ce sérum et si on le met en présence d'autres globules sensibilisés, soit de la même espèce que précédemment, soit d'une autre espèce (mais également sensibilisés par une hémolysine spécifique), on voit que ceux-ci restent intacts, l'hémolyse ne se produit plus. C'est que l'alexine a été épuisée par le premier lot de globules. L'alexine se combine, en effet, complètement avec les globules sensibilisés, et comme elle est en proportion relativement restreinte dans le sérum en question, elle s'épuise complètement, il n'en reste plus, d'où impossibilité de la lyse d'un nouveau lot de globules. Par contre, si on met en présence d'un sérum neuf des globules d'une autre espèce, non sensibilisés, non seulement l'hémolyse ne se produit pas,

mais on peut reprendre ensuite ce sérum par centrifugation, et le faire agir sur d'autres globules sensibilisés : il a conservé tout son pouvoir lytique ; c'est que l'alexine ne se fixe pas sur les globules s'il n'y a pas comme intermédiaire une sensibilisatrice.

Ces propriétés expliquent la synonymie qui a été créée par les différents auteurs : la *sensibilisatrice* de Bordet a aussi reçu le nom de *fixateur*, parce qu'elle fixe l'alexine sur la cellule ; d'*ambocepteur* (Erlich), parce qu'elle sert d'intermédiaire entre le complément et le globule pour permettre l'hémolyse. L'ambocepteur possède deux affinités dissemblables dont l'une complémentophile fixe le complément, dont l'autre cytophile sert à la combinaison de cet ambocepteur avec l'élément cellulaire ; il amorce l'effet du complément sur la cellule.

L'*alexine* a également reçu le nom de *complément* parce qu'elle complète l'ambocepteur pour produire l'hémolyse (Erlich), de *cytase* (Metchnikoff) parce qu'elle paraît avoir son origine dans les cellules de l'organisme et en particulier dans les leucocytes.

Le mécanisme que nous venons d'étudier est celui de l'*hémolyse ;* le mécanisme de la *bactériolyse*, c'est-à-dire de la destruction des bactéries par le sérum d'un animal préparé par des injections de ces bactéries, est absolument semblable à celui de l'hémolyse : la *sensibilisatrice bactériolytique* a respectivement les mêmes propriétés que la sensibilisatrice hémolytique ; elle est comme elle, produit d'immunisation, elle est spécifi-

que, et comme elle, elle sert d'ambocepteur pour l'absorption de l'alexine.

L'alexine est au contraire la même substance qui agit dans la bactériolyse et dans l'hémolyse, puisque, nous l'avons dit, on peut dépouiller un sérum neuf de son alexine, soit au moyen de globules sensibilisés, soit au moyen de bactéries sensibilisées. C'est cette propriété d'être absorbée par une première sensibilisatrice fixée qui est la base de la méthode dite de *déviation du complément*, de Bordet et Gengou.

La similitude des phénomènes que l'on observe dans les sérums d'animaux immunisés avec des globules et des bactéries, peut se produire si on emploie pour la préparation des animaux d'autres cellules animales ou des substances organiques d'origine cellulaire (sperme, cellules nerveuses, hépatiques, albumine...) Il existe donc dans l'organisme une propriété d'ordre général qui consiste dans la production de substances antagonistes de celles qui servent à l'immunisation. On désigne cette réaction sous le terme générique de production d'*anticorps* et par analogie on désigne sous le nom d'*antigènes* toutes les substances capables, par leur pénétration dans l'organisme, de provoquer l'apparition d'anticorps (Deutsch). C'est ainsi qu'on dira que l'hémolysine développée dans le sérum du lapin injecté de globules de mouton est l'anticorps hémolytique correspondant à ces globules considérés comme antigènes.

On peut résumer ainsi les faits capitaux relatifs aux réactions réciproques de l'antigène, de l'ambocepteur et du complément :

I. — Mises en présence deux à deux, ces substances ne réagissent pas l'une sur l'autre, sauf toutefois le cas où c'est l'antigène et l'ambocepteur qui sont en présence. L'ambocepteur se fixe sur l'antigène ; il n'en résulte aucune modification de l'antigène, si ce n'est qu'il est devenu sensible à l'action du complément.

[Antigène] + [Ambocepteur] = [Antigène-ambocepteur]

II. — L'antigène et l'ambocepteur sont spécifiques dans leurs rapports réciproques. Si l'antigène est le globule rouge de mouton, par exemple, il faudra pour qu'il y ait fixation d'ambocepteur, que l'ambocepteur pour globule de mouton intervienne, et non un ambocepteur pour globule de bœuf, de lapin.

[Antigène A] + [Ambocepteur A] = [Antigène A — Ambocepteur A]
[Antigène A] + [Ambocepteur B] = [Antigène A] + [Ambocepteur B]

III. — Quand les substances sont mises en présence toutes les trois, elles se fixent les unes sur les autres, l'ambocepteur sur l'antigène de son espèce, puis le complément sur l'ambocepteur.

[Antigène A] + [Ambocepteur A] + [Complément] =
[Antigène A — Ambocepteur A — Complément]

Dans ce seul cas où l'antigène et l'ambocepteur sont de la même espèce, il y a *fixation du complément.*

C'est ce qu'on appelle la déviation du complément.

[Antigène A] + [Ambocepteur B] + [Complément] =
[Antigène A] + [Ambocepteur B] + [Complément]

IV. — La température exerce son influence sur le phénomène de fixation.

A o degré la combinaison [antigène-ambocepteur] se produit, mais non la combinaison [antigène-ambocepteur-complément].

A 37 degrés l'activité du complément est au maximum.

A 56 degrés le complément se détruit ; les ambocepteurs supportent au contraire cette température (sérum chauffé).

Il est facile, d'après ces données, de comprendre que l'on puisse reconnaître, dans un milieu, la présence d'un antigène donné — d'un ambocepteur donné — d'un complément. On se basera sur la production ou la non production de la combinaison [antigène-ambocepteur-complément], en introduisant dans le milieu où l'on soupçonne la présence d'un des trois constituants, les deux autres constituants de la combinaison complète ; si la combinaison se réalise c'est qu'évidemment le premier constituant était présent.

Mais par quel témoignage saurons-nous que la combinaison s'est produite ?

Deux cas peuvent se présenter :

Les effets sont facilement, grossièrement appréciables d'emblée.

Ou bien ils sont peu apparents.

Avec certains antigènes, les effets sont immédiatement visibles : l'alexine agit sur eux comme une sorte de ferment digestif, les altère profondément et même les détruit. Ces conditions éminemment favorables sont

réalisées, surtout quand l'antigène est une espèce quelconque de globules rouges ; ces derniers sont rapidement lésés : ils abandonnent au mélange leur hémoglobine : c'est l'*hemolyse*.

Par contre, avec certains antigènes, les effets de la combinaison [antigène-ambocepteur-complément] sont peu apparents.

On fait alors intervenir, pour savoir si la combinaison a eu lieu, une méthode indirecte basée sur la *déviation du complément* et due à Bordet et Gengou.

Dans un premier temps on opère comme dans le cas précédent : on met en présence une certaine quantité d'antigène, une certaine quantité d'ambocepteur correspondant et une certaine quantité d'alexine ; seulement on a soin de n'employer que relativement peu d'alexine ; dans ces conditions toute l'alexine entre dans la combinaison ; elle est toute déviée.

Le problème se ramène donc à démontrer que, maintenant, l'alexine a cessé d'être libre ; c'est le deuxième temps.

Si l'alexine était présente, disponible encore, dans le mélange du premier temps, qu'arriverait-il en y ajoutant un antigène connu, ainsi que l'ambocepteur de cet antigène ? L'alexine libre se fixerait sur cet antigène. Et si l'antigène était une espèce donnée de globules rouges (globules de mouton) l'hémolyse se produirait comme dans le premier cas.

Mais si, au contraire, l'alexine a été déviée dans le premier temps, elle ne pourrra plus agir sur les globules

de mouton, tout sensibilisés qu'ils soient; conséquence : pas d'hémolyse.

En fin de compte, l'absence d'hémolyse prouve l'absence d'alexine ; l'absence d'alexine prouve que celle-ci a été absorbée, c'est-à-dire que la réaction primitive a eu lieu ; et l'existence même de cette réaction prouve qu'un certain antigène, ainsi que la sensibilisatrice de cet antigène se sont trouvés présents l'un et l'autre dans le premier temps : c'est ce qu'il fallait prouver.

En somme, la méthode basée sur la déviation du complément consiste à pratiquer successivement deux réactions : la première avec l'antigène correspondant à la sensibilisatrice que l'on recherche, la suivante avec un antigène sensibilisé. Si la deuxième est négative, on en conclut que la première a été positive et inversement.

Avant de terminer cette étude des anticorps il est à noter qu'il y en a d'autres sortes dont le mode d'action est plus simple ; la façon dont ils interviennent dans les problèmes expérimentaux est plus aisée à comprendre. Il est de ces anticorps qu'il suffira de mettre en contact avec la substance vis-à-vis de laquelle ils sont doués de réactivité spécifique pour que s'opère une réaction.

Le bacille d'Eberth, par exemple, entraîne la formation, dans l'organisme infecté, d'une substance dite *agglutinine*, qui n'est autre qu'une variété d'anticorps ; le sérum des sujets atteints de fièvre typhoïde acquiert la propriété d'agglutiner le bacille d'Eberth : le séro-diagnostic de Widal est fondé sur ce phénomène.

La toxine diphtérique et l'antitoxine se neutralisent

mutuellement : telle est la base de la sérothérapie antidiphtérique.

L'albumine du sang humain injecté à un animal détermine chez ce dernier la production d'une *précipitine* spécifique vis-à-vis de cette albumine. Le sérum de l'animal mis en présence de cette albumine du sang humain provoque un précipité ; ainsi, en médecine légale, peut-on déceler la provenance humaine d'une tache de sang.

Ces anticorps sont d'une seule pièce. Ils sont pourvus à la fois de deux propriétés ; ils ont une affinité spéciale pour certains corps déterminés, ils exercent sur ces corps certains effets définis (précipitation, agglutination). Rien de plus facile à comprendre que l'utilisation de ces anticorps à certains diagnostics. Etant donné un corps quelconque, il pourra être révélé par cette même réaction en présence du corps correspondant.

Grâce à l'emploi de leur méthode, Bordet et Gengou ont réussi à déceler dans certains sérums spécifiques des anticorps capables de se fixer sur le bacille d'Eberth, le *proteus vulgaris*, le rouget du porc, le microbe pesteux... Il y a peu de temps encore ces savants belges ont pu au moyen de leur procédé démontrer l'existence d'une relation intime entre la coqueluche et un microbe particulier isolé par eux de l'excrétion bronchique des enfants atteints de cette affection.

La méthode de déviation du complément fut également appliquée avec succès en Allemagne, à la recherche des anticorps et des antigènes dans les processus infec-

tieux les plus divers. Etudiée par Moreschi, elle servit à Neisser et Sachs pour le diagnostic de l'espèce animale d'où provient le sang prélevé sur des taches sanguines (application à la médecine légale). Cette méthode fut aussi employée par Wassermann et Bruck dans le but de déceler dans l'intimité des organes d'animaux tuberculeux, d'une part la tuberculine (antigène dérivé du bacille de Koch) et d'autre part l'antituberculine (anticorps dirigé contre la tuberculine). Le même procédé a permis à Müller et Oppenheim, à Bruck, de démontrer des anticorps gonococciques dans le sang des individus infectés par le coccus de Neisser.

Enfin les travaux de ces dernières années sur la syphilis et sur la spécificité du *Treponema pallidum* amenèrent Wassermann, avec la collaboration de Neisser et Bruck, à vérifier si la méthode de déviation du complément ne pourrait pas être appliquée au diagnostic de la syphilis, et à rechercher dans les organes et le sérum des syphilitiques la présence d'antigènes et d'anticorps spécifiques.

Technique du séro-diagnostic

Réaction de Wassermann

A. — ÉLÉMENTS NÉCESSAIRES AU SÉRO-DIAGNOSTIC

Le séro-diagnostic nécessite les éléments suivants :

1° Anticorps syphilitique ;

2° Antigène syphilitique ;

3° Alexine ;

4° Sensibilisatrice hémolytique ;

5° Globules rouges ;

6° Eau physiologique à 8 pour 1000.

Anticorps syphilitique. — C'est la présence de l'anticorps que le plus souvent on recherche dans la réaction (celle de l'antigène se fait moins fréquemment ; elle fut effectuée par Wassermann dans ses premières expériences).

On se sert pour cela du sérum sanguin de malades syphilitiques ou supposés tels, du liquide céphalo-rachidien de sujets atteints de maladies nerveuses et mentales syphilitiques et parasyphilitiques et d'autres humeurs de l'organisme : urines, lait.

S'il s'agit de sérum, on fait une prise de sang par

ponction intra-veineuse (pli du coude) ; on retire une dizaine de centimètres cubes dans un tube à essai. Le sang est porté une demi-heure à l'étude à 37 degrés afin d'en activer la coagulation complète, ou abandonné à la température ordinaire ; on a soin de décoller la partie supérieure du caillot qui adhère aux parois du tube, afin de faciliter la rétraction du caillot.

La coagulation étant terminée on peut recueillir le sérum à l'aide d'une pipette stérile, ou si l'on suspecte sa limpidité, le centrifuger pendant une demi-heure et le pipeter ensuite pour le séparer du culot d'impuretés.

Le sérum est soumis pendant une demi-heure à la température de 56 degrés dans un bain-marie pour détruire son propre complément (sérum inactivé).

S'il s'agit de liquide céphalo-rachidien, les manipulations précédentes sont inutiles ; on emploie ce liquide tel qu'il est retiré du canal rachidien ; l'inactivation n'en est pas nécessaire ; Marie et Levaditi, dans leurs premières expériences, avaient en effet remarqué que les liquides retirés de la glacière après un ou deux jours étaient dépourvus de cytase.

Bien que ces humeurs puissent garder assez longtemps les propriétés des anticorps, il est préférable de faire au plus tôt la réaction. S'il ne peut en être ainsi, il faut les conserver dans un endroit frais, de préférence dans une glacière.

Antigène syphilitique. — Il a été jusqu'à présent impossible de cultiver à l'état de pureté et d'une façon pratique le treponema pallidum.

Aussi pour obtenir l'antigène syphilitique nécessaire à la réalisation de la réaction, Wassermann et ses collaborateurs s'étaient-ils servis d'extraits de tissus syphilitiques (condylomes, ganglions satellites du chancre, et surtout d'organes frais d'hérédo-syphilitiques et de singes syphilisés).

Wassermann avait employé des foies frais d'hérédo-syphilitiques qu'il triturait, réduisait en bouillie et suspendait dans quatre fois leur volume d'eau physiologique à 8 pour 1000 additionnée de 0 cmc. 5 pour 100 d'acide phénique. Après un séjour de vingt-quatre heures à la glacière, il soumettait le mélange à la centrifugation, jusqu'à l'absolue limpidité du liquide surnageant qui était l'antigène syphilitique.

Malheureusement cette préparation était d'une extrême instabilité ; conservé pendant quelques jours à la glacière cet antigène ne tardait pas à perdre ses propriétés et à fixer le complément en l'absence de l'anticorps, ce qui était fâcheux pour la netteté de la réaction.

C'est pourquoi Marie et Levaditi ont modifié le procédé et c'est de ce dernier dont on se sert actuellement. Voici en quoi il consiste : on broye dans un appareil de Borel ou de Latapie le foie d'un enfant hérédo-syphilitique, le plus tôt possible après la mort (1) (signes cliniques de syphilis, tréponèmes au microscope) en ayant soin d'employer le moins possible d'eau physiologique. On verse la bouillie dans des boîtes de Pétri stériles et

1. Le foie syphilitique n'est pas le seul qui puisse donner la réaction, mais il la donne plus nettement qu'avec du foie normal, par exemple.

on la dessèche dans le vide sur l'acide sulfurique pendant vingt-quatre à quarante-huit heures. On obtient ainsi des blocs durs qui conservent longtemps les propriétés antigènes.

Au moment de faire une réaction, on pulvérise dans un mortier stérile *1 gramme de foie sec* jusqu'à ce qu'on obtienne une poudre impalpable ; puis on y ajoute progressivement *30 centimètres cubes d'eau physiologique*. On laisse le tout pendant vingt quatre heures à la glacière, on centrifuge, on décante, on recentrifuge si le liquide n'est pas clair ; c'est ce liquide prêt à servir qui est l'antigène.

Alexine. — On emploie le *sérum de cobaye* (il n'est pas spontanément hémolytique pour les globules de mouton) recueilli par saignée à la carodite ; on l'agite dans un ballon à expériences avec des billes en verre pour le défibriner, puis on le centrifuge jusqu'à limpidité du sérum. L'animal doit être saigné au moment de l'expérience pour éviter l'atténuation du complément qui s'opère assez rapidement avec le temps.

Le sérum est *dilué* avec de l'eau physiologique *à parties égales.*

Sensibilisatrice hémolytique. — La préparation de l'ambocepteur hémolytique demande un certain temps. Voici comment elle se fait : on saigne un mouton, on défibrine le sang obtenu, on le centrifuge, et le sérum étant jeté on injecte sous la peau d'un lapin 5 centimètres cubes des globules qui forment le culot de

centrifugation et qu'on a préalablement lavé deux ou trois fois avec de l'eau isotonique On répète deux autres fois la même opération en mettant une semaine d'intervalle entre chaque injection. Une semaine après la dernière injection on saigne le lapin en totalité ; on laisse la coagulation du sang s'effectuer complètement (opérer le plus aseptiquement possible), on pipète le sérum et on le met dans des tubes à essais stériles. Ces derniers sont portés à 56 degrés au bain-marie puis fermés au bec Bunsen pour garder en réserve l'ambocepteur ainsi obtenu.

L'ambocepteur possède un pouvoir hémolytique plus ou moins fort ; il faut de temps à autre voir quelle est sa force et voir en combien de temps il hémolyse les globules rouges du mouton ; ce dosage préliminaire est connu sous le nom de *titrage de l'ambocepteur :*

On prend une série de tubes stériles où l'on introduit 0 cmc 1 de sérum de cobaye dilué de son volume d'eau physiologique, 0 cmc 1 d'ambocepteur dilué de quantités variables d'eau physiologique (1 pour 5, — pour 10, — pour 15, — pour 20, — pour 25...) — 1 centimètre cube d'une émulsion de sang de mouton à 5 o/o. On ramène le volume total dans chaque tube à 3 centimètres cubes, en ajoutant de l'eau physiologique. Deux tubes servent de contrôle : l'un où il n'y a que des globules de mouton et de l'eau salée, l'autre où il n'y a pas d'ambocepteur montrant que le sérum de cobaye à lui seul n'est pas hémolytique. Après séjour à l'étuve, on doit constater l'absence d'hémolyse dans les deux tubes témoins, l'absence et la présence d'hémolyse dans les divers tubes de titrage.

Tubes	Alexine (1 pour 1)	Ambocepteur	Sang mouton (5 o/o)	Eau phys.	Hémolyse
—	—	—	—	—	—
1	0,1	0,1 5e	1	1,8	complète
2	0,1	0,1 10e	1	1,8	complète
3	0,1	0,1 15e	1	1,8	complète
4	0,1	0,1 20e	1	1,8	complète
5	0,1	0,1 25e	1	1,8	partielle
6	0,1	0,1 30e	1	1,8	partielle
7	0,1	0,1 35e	1	1,8	nulle
8	0,1	0,1 40e	1	1,8	nulle
9	0,1	—	1	1,9	nulle
10	—	—	1	2	nulle

L'on regarde dans quel tube s'arrête l'hémolyse. Dans notre tableau c'est à l'émulsion à 1/25. Nous aurons donc à diluer notre ambocepteur au vingtième (0 cmc. 1 d'ambocepteur pour 1 cmc. 9 d'eau physiologique).

On a conseillé de *titrer le complément*.

C'est une opération qui doit se faire si on emploie du complément vieux de plus d'un jour; l'activité de l'alexine diminue à partir du deuxième jour jusqu'au huitième et plus lentement jusqu'au quinzième.

Voici comment on dresse l'expérience.

Tubes	Ambocep. titré	Alexine	Globules (5 o/o)	Eau phys.	Hémolyse
—	—	—	—	—	—
1	0,1	—	1	1,9	nulle
2	—	—	1	2	nulle
3	0,1	0,05	1	1,85	nulle
4	0,1	0,10	1	1,8	partielle
5	0,1	0,15	1	1,75	complète
6	0,1	0,20	1	1,7	complète

Dans les tubes n° 3 et n° 4 l'alexine est en quantité insuffisante. Dans le tube n° 5 il y en a assez (0,15).

La dose maxima à employer pour 1 centimètre cube de globules et 0 cmc. 1 d'ambocepteur hémolytique sera de 0 cmc. 15 de sérum de cobaye ou 0 cmc. 3 de ce sérum dilué de moitié d'eau physiologique.

Le titrage est évité dans la pratique en employant le sérum de cobaye qui vient d'être saigné.

Emulsion de globules de mouton. — On se procure du sang par saignée, on le défrine et au moment de l'employer on en fait une émulsion à 5 o/o (5 centimètres cubes de globules pour 95 centimètres cubes d'eau physiologique).

Certains auteurs lavent les globules ; pour cela on centrifuge le sang défibriné, on note sur le tube la hauteur du sérum ; ce dernier est retiré et remplacé par de l'eau physiologique jusqu'à même hauteur. Le tout est agité puis centrifugé. Après une seconde décantation on recommence un nouveau lavage et même un troisième. L'émulsion est ensuite faite à 5 o/o ; la seule différence, est qu'avec des globules lavés, il faut un ambocepteur hémolytique deux fois plus fort qu'avec les globules non lavés. Les hématies peuvent être conservées pendant quelques jours à la glacière si elles sont à l'abri des germes.

Dans chaque tube d'expérience, on ramène le volume total à 3 centimètres cubes avec de l'eau physiologique à 8 pour mille.

B. — EXPÉRIENCE DU SÉRO-DIAGNOSTIC

Tous les éléments nécessaires à la séro-réaction étant réunis, comment faut-il procéder pour faire l'expérience. Il est nécessaire de posséder plusieurs pipettes stérilisées, de diverses capacités et bien graduées ; il en faut une pour chaque liquide (ambocepteur, complément, antigène, liquides à examiner). Ces pipettes sont de un centimètre cube divisé en dix (dixièmes de centimètre cube).

Pour l'eau physiologique on emploie de préférence une pipette de 2 centimètres cubes avec renflement de 1 centimètre cube près du bec et tige de 1 centimètre cube divisé en dix ; le premier centimètre cube s'écoule et on laisse ensuite s'échapper dixième par dixième.

Pour les globules on utilise une pipette de 10 centimètres cubes divisés en centimètres cubes.

La réaction se produit en deux temps : dans un *premier temps*, on met en présence dans des tubes à essais, l'anticorps, l'antigène, le complément et l'eau physiologique. Après avoir agité le mélange des éléments, on porte à l'étuve à 37 degrés pendant une heure et demie à deux heures ; dans un *deuxième temps* on ajoute l'ambocepteur et l'émulsion de globules. Après agitation on remet les tubes à l'étuve pendant une demi-heure environ. La réaction est terminée.

Pour la rigueur de l'opération, il faut contrôler chacun des réactifs employés au point de vue de l'action empêchante qu'ils pourraient exercer isolément sur le phéno-

mène de l'hémolyse, s'assurer si l'antigène à lui seul ne dévie pas le complément, si le sérum à étudier à lui seul ne dévie pas le complément. Il faut savoir en effet que si l'on emploie de fortes doses de matières contenant des albuminoïdes, il peut y avoir une déviation mécanique du complément. Il faut donc rester aux doses où il est certain qu'il n'y aura pas une de ces fausses fixations de l'alexine, et en même temps rester à la dose limite de l'action hémolytique ; car si, en particulier, on ajoute au mélange antigène-anticorps une trop forte dose de complément, il ne sera pas entièrement fixé et il y aura hémolyse des globules sensibilisés, même si le mélange antigène-anticorps a dévié la quantité appropriée de complément.

Dans le tableau ci-dessous, nous allons exposer le dispositif employé pour mettre à l'abri de toute erreur.

Tubes	Eau phys.	Extrait foie (antigène)	Sérum ou liquide (anticorps)	Complément	Amboceptcur	Globules	Hémolyse	
							Sérum syph.	Sérum norm.
1	1.5	0.1	0.2	0.1	0.1	1	partielle	complète
2	1.4	0.2	0.2	0.1	0.1	1	traces	complète
3	1.3	0.3	0.2	0.1	0.1	1	nulle	complète
4	—	—	0.2	0.1	0.1	1	complète	complète
5	1.7	0.1	—	0.1	0.1	1	complète	
6	1.6	0.2	—	0.1	0.1	1	complète	
7	1.5	0.3	—	0.1	0.1	1	complète	
8	1.8	—	—	0.1	0.1	1	complète	
9	2	—	—	—	—	1	nulle	
	1er temps Etuve à 37° pendant 1 h. 1/2				2e temps p. 1/ h.			

Dans le deuxième temps de la réaction, on suit jusqu'au moment, où l'hémolyse se fait dans le tube témoin n° 8 (ambocepteur + complément, sans antigène ni anticorps). Elle se fait habituellement en quinze minutes. A partir de ce moment, il faut surveiller les autres tubes, car, même s'il n'y a pas déviation dans ces tubes, il y a toujours un certain retard sur le témoin.

La réaction terminée, comment faut-il interpréter les phénomènes observés.

Dans les tubes 1, 2, 3, l'hémolyse n'a pas eu lieu avec le sérum syphilitique parce que le groupe anticorps — antigène a fixé le complément ; cette fixation se traduit à l'œil par l'absence d'hémolyse ; dans les tubes 1 et 2, elle n'est que partielle parce que les quantités d'antigène sont moindres que dans le tube 3, ce qui fait qu'une partie du complément peut réactiver l'ambocepteur et donner une hémolyse partielle et des traces d'hémolyse.

Dans le tube 4, l'hémolyse est complète ; le sérum à examiner n'a pas par lui-même fixé le complément.

Dans les tubes 5, 6, 7, l'hémolyse est également totale ; l'antigène, aux même doses que précédemment n'a pas de lui-même fixé l'alexine.

Il faut savoir en effet qu'à une dose un peu élevée, l'antigène seul peut dévier le complément sans adjonction de l'anticorps correspondant ; ceci tient sans doute à une certaine quantité d'anticorps naturels contenue dans le sérum de cobaye. Il se pourrait qu'à la dose de 0,5 ou 0,6 par exemple, l'extrait de foie dévie seul l'alexine ; mais à la dose de 0,1 et 0,2 la déviation est

presque complète et totale à 0,3 avec le sérum syphilitique. On peut donc affirmer que la fixation est absolue à cette dernière dose, qu'il y a donc les proportions voulues d'antigène ou d'anticorps.

Enfin le tube 9 sert de témoin pour l'absence complète d'hémolyse ; c'est une simple émulsion de globules rouges.

De la présence d'hémolyse, on conclut à la non spécificité syphilitique du sérum : la réaction est négative, l'absence d'hémolyse au contraire fait faire le diagnostic de syphilis : la réaction est positive.

Recherche de l'antigène syphilitique. — Les expériences précédentes avaient trait à la recherche des « anticorps » dans le sérum, le liquide céphalo-rachidien. La même méthode peut s'appliquer à la recherche des « antigènes » syphilitiques. Au lieu de partir d'un antigène connu, on partira d'un anticorps déterminé. Cette constatation se fait beaucoup plus rarement. Elle fut exécutée par Wassermann et ses collaborateurs dans leurs premiers travaux. Nous n'en parlerons qu'à titre de citation.

Wassermann, Neisser, Bruck et Schucht obtenaient l'anticorps syphilitique en injectant sous la peau des singes neufs ou préalablement syphilisés des produits syphilitiques. Le sérum de ces animaux renfermait après plusieurs inoculations des quantités appréciables d'anticorps et pouvait servir à la recherche des antigènes.

Neisser et Bruck recommandaient pour l'étude des antigènes contenus dans le sang, de soumettre ce sang à

la centrifugation après défibrination, de suspendre les hématies dans de l'eau physiologique additionnée de 0,50 o/o d'acide phénique et d'agiter longuement. Le liquide rougeâtre obtenu par centrifugation servait à la recherche des antigènes. Une précaution était à prendre dans ces expériences. L'anticorps était obtenu par inoculation au singe de produits syphilitiques. Lorsqu'on administre à ces animaux des produits humains, on détermine parfois, d'après Uhlenhuth, l'apparition de précipitines dans le sang. Un tel sérum mis en présence d'un extrait préparé avec un tissu humain, syphilitique ou normal, engendre la formation d'un précipité. Or les recherches de Gengou et Gay, de Moreschi, de Neisser et Sachs, ont prouvé que le précipité, qui se forme dans ces conditions, absorbe le complément et peut par conséquent troubler la réaction.

Wassermann recommandait donc de se mettre à l'abri de cette erreur en se servant de sérum de singe immunisé avec des tissus syphilitiques d'origine simienne.

Pour la recherche des antigènes humains on pourrait expérimenter avec du sérum de syphilitiques en pleine éruption et non traités.

Weidanz a rapporté, à la Société de médecine berlinoise, qu'il est possible de faire la réaction de Wassermann, en se servant de une à deux gouttes de sang, de tubes à essais de petites dimensions, de pipettes graduées en millième de centimètre cube et en faisant des solutions plus diluées de tous les réactifs. Ces modifications permettraient, selon la pensée de l'auteur, de

faire la réaction chez des sujets se refusant à une saignée, chez les affaiblis, chez les nouveau-nés.

Nous signalerons que tout récemment Hideyo Noguchi a apporté une modification à la technique de la séroréaction de Wassermann. La méthode diffère de celle du professeur allemand en ce qu'elle emploie un système hémolytique antihumain au lieu d'un système hémolytique antimouton. Cette variante s'explique, d'après Noguchi, par le fait que la réaction de Wassermann serait sujette à une erreur : la présence d'anticorps syphilitiques pourrait passer inaperçue, alors que ceux-ci seraient facilement décelables si l'on pouvait écarter les ambocepteurs naturels anti-mouton.

Il pense que la méthode qu'il a étudiée élimine cette source d'erreurs, parce que les hématies de sang humain étant employées comme indicateur hémolytique avec le sérum humain, aucun ambocepteur hémolytique naturel étranger ne peut être accidentellement présent. Il résulte que la réaction de fixation du complément est beaucoup plus sensible.

Pour les recherches cliniques, Noguchi a encore voulu simplifier la méthode en employant des réactifs desséchés sur papier et pouvant conserver pendant longtemps leurs propriétés. On peut ainsi préparer des bandes de papier contenant l'ambocepteur antihumain, d'autres le complément, d'autres l'antigène, une surface donnée de papier correspondant après essai à une quantité déterminée de réactif.

Noguchi a expérimenté sa méthode sur 465 échantillons de sérum ; 105 d'entre eux furent examinés paral-

lèlement par la méthode de Wassermann. D'après lui les résultats seraient plus favorables avec sa technique.

Procédés secondaires employés pour le séro-diagnostic de la syphilis

En présence de la délicatesse d'opération que nécessite la réaction de Wassermann, des difficultés d'exécution qu'elle présente dans la pratique courante, Fornet et Schérechewsky, ont cherché à remplacer la fixation du complément par la *précipitation* directe. De même que nous avons vu les hémolysines résulter, dans le sang d'un lapin, d'injections préalables à cet animal de sang de mouton, de même des précipitines sont élaborées si, au lapin encore, on injecte par exemple des bacilles d'Eberth ou du blanc d'œuf : après quelque temps le sérum de cet animal aura acquis la propriété de troubler, dans le premier cas une culture de bacille d'Eberth, dans le second une solution limpide d'ovoalbumine. Cette précipitation est spécifique et provoquée par la combinaison du précipitinogène (culture d'Eberth, blanc d'œuf) et de la précipitine correspondante (sérum du lapin préparé).

Ces faits expérimentaux ont leur équivalent en pathologie (précipitines dans le sérum des convalescents de fièvre typhoïde).

Fornet et Scherechewsky ont remarqué qu'il était ration-

nel de supposer que le sérum d'un syphilitique doit renfermer des précipitines syphilitiques, que le liquide céphalo-rachidien d'un paralytique par exemple, mis en contact avec le précipitinogène syphilitique donnera lieu à une précipitation spécifique. Pour vérifier le bien fondé de leur hypothèse, ils se sont servis comme antigène de l'extrait de foie syphilitique, puis du sérum de sujets syphilitiques présentant des lésions secondaires en évolution et n'ayant pas encore suivi de traitement. Ces deux humeurs, l'une le sérum de syphilitique (antigène), l'autre, le liquide de paralytique général, réagissent, d'après les expérimentateurs, l'une sur l'autre et donnent lieu, par leur simple mélange, à la formation d'un précipité spécifique. Or ni le liquide de paralytique, ni le sérum antigène ne produisant de réaction avec le sérum normal Fornet et Scherechewsky considéraient cette précipitation comme le résultat de la combinaison du précipitinogène syphilitique avec la précipitine correspondante.

Expérimentant leur méthode en collaboration de Rosenfeld et Eisenzimmer, ils ont pu, chez 14 syphilitiques, constater huit fois l'existence de précipitinogènes et quatre fois celle de précipitines syphilitiques ; de même, dans le sérum de 10 paralytiques généraux ils ont trouvé sept fois des précipitines et deux fois des précipitinogènes ; enfin le sérum de 2 tabétiques contenait dans les deux cas des précipitinogènes. Dans le sérum d'individus normaux, ils ont toutefois obtenu des précipitines mais pas de précipitinogènes.

Voici quel est leur manuel opératoire : Dans une

petite éprouvette de 1/2 centimètre de diamètre et de 10 centimètres de hauteur, ils versent d'abord quatre ou cinq gouttes de liquide spinal de P. G., puis, à l'aide d'une pipette, ils ajoutent lentement, en ayant la précaution de ne pas mélanger les deux liquides, la même quantité de sérum syphilitique. La réaction est positive, si au bout de deux heures, un anneau trouble s'est formé à la limite de séparation des deux liquides, et si, d'autre part, on n'a rien observé de semblable dans deux expériences de contrôle, faites parallèlement, où chacun des sérum et liquide ci-dessus est remplacé par du sérum normal. Le sérum et le liquide dont la réaction réciproque a été vérifiée de la sorte, peuvent à leur tour servir de réactifs pour de nouvelles recherches. Dans tous les cas, il est indispensable que les deux liquides mis en contact soient l'un et l'autre parfaitement limpides.

Si le procédé de Fornet a le mérite d'être simple, il a le gros inconvénient d'exiger sous la main du sérum de syphilitique en période secondaire, non traité et du liquide céphalo-rachidien de paralytique général.

Aussi nombre d'expérimentateurs ont-ils cherché à remplacer l'une des deux humeurs nécessaires à la réaction par d'autres substances susceptibles, suivant le cas, de donner des précipités, soit avec le sérum de syphilitique, soit avec le liquide de paralytique.

Dans ce but Porgès a eu recours à la *lécithine*.

L'auteur se sert d'une émulsion de lécithine (Lecithol Riedel ou ovolécithine de Merck) dans de l'eau salée à 8 o/oo. On triture 2 centigrammes de lécithine dans un

mortier et on y ajoute par petites proportions 100 centimètres cubes d'eau physiologique. On mélange ensuite dans des tubes à essais très étroits 1 centimètre cube de cette émulsion et le même volume de sérum sanguin provenant d'un malade soumis à l'examen. Si le sérum provient d'un syphilitique, il se forme un précipité au bout de quelques heures de séjour des tubes à l'étuve à 37 degrés.

Sans parler de Sachs et Altmann qui employaient l'*oleinate de soude* et l'*alcool*, nous dirons que Klausner se contentait même de l'*eau distillée*. En mélangeant 0 cmc. 2 de sérum avec 0 cmc. 7 d'eau distillée, il observait, au bout de quelques heures une précipitation abondante qui ne faisait jamais défaut si le sérum provenait d'un syphilitique. Deux fois seulement, chez un pneumonique et chez un typhique il avait constaté cette précipitation en l'absence de toute syphilis. Mais ultérieurement les résultats obtenus par le même auteur furent moins satisfaisants car il nota 43 fois une réaction positive sur 95 examens faits chez des sujets non syphilitiques.

Nous exposerons enfin la méthode proposée par Bauer. Dans une expérience analogue à celle de Wassermann il supprime l'ambocepteur hémolytique. Il appuie sa manière de faire sur les trois expériences suivantes :

1° Si l'on établit le mélange, Sérum normal ou syphilitique inactivé + sérum de cobaye + globules de mouton, on observe une hémolyse totale ;

2° Si on établit le nouveau mélange, Sérum sain inac-

tivé + sérum de cobaye + extrait de foie + globules de mouton, on observe encore une hémolyse totale ;

3° Si on établit le troisième mélange. Sérum syphilitique inactivé + sérum de cobaye + extrait de foie + globules de mouton, il n'y a pas d'hémolyse.

Les réactifs employés par Bauer sont au même titre que dans la réaction de Wassermann.

L'auteur dispose ensuite son expérience de la façon suivante :

I. — *Tube principal*		III. — *Tube principal de comparaison*	
Sérum X	0,2	Sérum normal	0,2
Extrait de foie	1	Extrait de foie	1
Sérum de cobaye. . . .	1	Sérum de cobaye	1
II. — *Tube de contrôle*		IV. — *Tube de contrôle (comparaison)*	
Sérum X	0,2	Sérum normal	0,2
Eau physiolog	1	Eau physiol.	1
Sérum de cobaye	1	Sérum de cobaye	1

Lorsque l'hémolyse est complète dans le tube III, et qu'elle ne s'est pas produite dans le tube I, c'est que le sérum employé était syphilitique.

Séro-agglutination de la syphilis

Nous avons vu en exposant la question des anticorps qu'il en était de relativement simples ; la façon dont ils interviennent dans les problèmes expérimentaux est aisée à comprendre ; il suffit de les mettre en contact

avec la substance vis-à-vis de laquelle ils sont doués de réactivité spécifique pour que s'opère une réaction.

Le B. d'Eberth par exemple entraîne la formation dans l'organisme infecté d'une *agglutinine* qui n'est autre qu'une variété des anticorps cités plus haut. Le sérum des sujets atteints de fièvre typhoïde acquiert la propriété d'agglutiner *in vitro* le B. d'Eberth : C'est sur ce phénomène qu'est basé le séro-diagnostic de Widal.

Cette réaction est-elle applicable à la syphilis ? C'est une question que plusieurs auteurs ont cherché à élucider.

Zabolotny a rapporté il y a quelque temps des résultats de ses recherches concernant l'agglutination et la bactériolyse du *Treponema pallidum*. Pour faire ses expériences il s'était servi de liquides riches en spirochètes et en particulier de lymphe qu'il recueillait dans une ampoule sur des chancres ou autres lésions cutanées et muqueuses, du moyen du procédé de Bier (On sait combien est entourée de difficultés la culture du Tréponème. Levaditi et Mac Intosh n'ont pu le cultiver jusqu'à ce jour que dans des sacs de collodion inclus *in vivo* et encore était-il mélangé de nombreux germes anaérobies, dépourvu de virulence, et incapable de conférer l'immunité. Les essais d'isolement *in vivo* et *in vitro* sont restés infructueux.)

Mélangeant une certaine quantité de cette lymphe à du sérum de syphilitique dont l'infection est de longue date, il avait constaté que les tréponèmes ne tardent pas à s'agglutiner. Ayant d'un autre côté trouvé que le sérum normal humain ne jouit d'aucun pouvoir aggluti-

nant vis-à-vis du parasite de Schaudinn, il en avait conclu que la réaction en question, au même titre que la séro-réaction de Widal pour la fièvre typhoïde, semble faciliter le diagnostic de la syphilis. Cette constatation était d'autant plus intéressante qu'elle facilitait, si son exactitude était reconnue, le séro-diagnostic de la syphilis, en abrégeant les difficultés de la séro-réaction de Wassermann.

Malheureusement les données de Zabolotny étaient en contradiction avec les observations antérieures de Levaditi qui, pour la première fois, observa l'agglutination spontanée du tréponème dans les frottis faits avec le contenu des bulles de pemphigus d'hérédo-syphilitiques. Un certain nombre d'auteurs confirmèrent ensuite cette remarque et tentèrent de préciser le mécanisme de ce phénomène (Mulzer, Hoffmann, Brœnnum et Ellermann.)

Hoffmann et Prowazek étudièrent comparativement l'influence exercée sur le tréponème par le sérum humain normal et par le sérum de syphilitiques infectés depuis six à huit mois ; ils affirmèrent que si cette dernière humeur ralentit et même arrête les mouvements du tréponème, elle ne fait qu'ébaucher son agglutination.

Landsteiner et Mucha n'observèrent aucune différence entre le sérum normal et le sérum des malades atteints de syphilis plus ou moins ancienne ou celui des lapins ayant reçu sous la peau des produits syphilitiques, tant au point de vue de l'immobilisation, qu'à celui de l'agglutination.

Cette constatation avait conduit Landsteiner et Mucha à se demander si l'agglutination des tréponèmes qui s'opère au bout de deux heures dans le suc des lésions cutanées conservé *in vitro* n'est pas dû à la formation d'anticorps agglutinants au niveau même de la lésion spécifique.

Pour Levaditi le processus est dû plutôt à la tendance qu'ont les spirochètes à s'agglomérer spontanément chaque fois qu'ils sont hors de l'organisme et c'est là une propriété qui est commune à beaucoup de spirilles pathogènes. De plus, contrairement à ce qui se passe avec les agglutinines spécifiques, l'agglomération se détruit avec une extrême facilité.

De nouvelles recherches sont donc nécessaires si on veut porter un jugement définitif sur la valeur du pouvoir agglutinant du sérum des syphilitiques.

Jusqu'à présent la séro-agglutination n'est donc pas possible.

Résultats cliniques de la réaction de Wassermann

Constatations qui sont venues modifier sa signification théorique

La méthode biologique de Bordet-Gengou appliquée au diagnostic de la syphilis une fois vérifiée, et lorsqu'on lui eut reconnu une certaine valeur, de nombreuses expériences furent entreprises tant pour la recherche des anticorps dans la syphilis que pour la découverte de ces mêmes anticorps dans les maladies qu'on présumait avoir un rapport direct ou indirect avec l'infection syphilitique.

Mais rappelons encore, comme nous l'avons fait remarquer dans l'introduction, que la séro-réaction de la syphilis, contrairement à la pensée première de son auteur, n'était pas due à la combinaison de vrais anticorps et antigènes syphilitiques.

Nous allons cependant exposer la question telle que l'avaient conçue au début Wassermann et ses collaborateurs ; nous parlerons chemin faisant des différentes conceptions qui sont venues modifier l'essence primitive de la réaction.

Wassermann, Neisser et Bruck firent leurs premiers

essais de recherche des *antigènes* et des *anticorps* sur des singes. Ayant infecté ces animaux avec des produits syphilitiques, ils purent s'assurer que : 1° le complément était toujours dévié quand le sérum de singe vacciné était mis en présence d'un extrait d'organe syphilitique (antigène) ; soit que cet organe fut de provenance humaine ou de provenance simienne, soit que le singe eût été immunisé avec du virus provenant d'un autre singe ou avec du virus provenant de l'homme ; 2° cette même réaction ne se produisait jamais quand le sérum du singe vacciné contre la syphilis était mis en présence d'un extrait d'organe provenant, soit d'un homme, soit d'un singe non syphilisé ; 3° la réaction ne se produisait pas davantage quand du sérum sanguin provenant d'un singe normal non syphilitique était mis en présence d'un extrait d'organe syphilitique de provenance humaine ou de provenance simienne, sauf dans des cas exceptionnellement rares. Ces exceptions pouvaient s'expliquer selon eux, soit par la présence de traces d'anticorps chez certains individus sains, soit par l'existence d'une syphilis ignorée.

Les constatations de Wassermann furent confirmées par Detre qui trouva également des anticorps syphilitiques dans le sérum des singes infectés et dans celui des syphilitiques.

Wassermann, Neisser, Bruck et Schücht reprirent leurs expériences et publièrent les résultats de leurs constatations.

Ils décelèrent les *antigènes* dans les organes d'hérédo-syphilitiques (29 cas positifs sur 29 placentas d'hérédo-

syphilitiques (13 cas positifs sur 17), accidents primaires (5 positifs sur 5), condylomes (8 positifs sur 9), ganglions chancreux (4 positifs sur 4), gommes et syphilides tubéro-serpigineuses (5 sur 5), cerveaux de paralytiques généraux (7 négatifs sur 7), cas témoins (14 négatifs sur 14).

Soit un total de 64 positifs sur 76 (84,2 o/o). Ils obtinrent les mêmes résultats chez les singes syphilisés. Sur 17 de ces animaux, 10 étaient porteurs d'antigènes syphilitiques (58,8 o/o) et cela à des époques très variables après l'inoculation du virus (25 jours à 290 jours). Ces faits concordaient d'ailleurs avec les observations fournies par la recherche microscopique du tréponème dans les tissus dont on examinait la teneur en antigènes. Ainsi Bab se servant de la méthode à l'argent recommandée par Levaditi, avait décelé le tréponème dans la plupart des organes des hérédo ayant fourni une réaction positive. Il en concluait que le spirochète est bien l'agent de la syphilis à moins de recourir à l'hypothèse bien invraisemblable que le tréponème vit en symbiose avec un agent pathognomonique de la vérole encore inconnu.

Quant aux *anticorps* contenus dans le sérum, ils furent retrouvés par Wassermann et ses collaborateurs chez 49 des 257 malades examinés à ce point de vue (19 o/o).

Parmi ces 257 cas de syphilis on comptait :

25 accidents primaires (2 posit., 23 négat.)
101 cas de syphilis secondaire (27 posit., 74 négat.)
37 — tertiaire (8 posit., 29 négat.)
41 — latente précoce (6 posit., 35 négat.)
53 — — tardive (6 posit., 47 négat.)

Au total et sur un nombre de 163 cas de syphilis florride, le pourcentage des réactions positives était donc de 23,6 o/o, cependant que dans les 94 cas de syphilis latente ce pourcentage atteignait 12,7 o/o. Neisser, Bruck, Schucht recherchèrent les *anticorps* à leur tour dans 354 cas dont 262 de syphilis se répartissant ainsi :

92 cas concernant des sujets non syphilitiques (o posit. 92 négat. = o o/o).

163 cas avec manifestations syphilitiques (123 posit. 40 négat. = 75, 4 o/o).

99 cas de syphilis latente (58 posit. 41 négat. = 58,1 o/o).

Dans 85 des 92 cas de la première catégorie la recherche des *antigènes* dans les extraits de sang donna cinq fois un résultat positif, alors que celle des anticorps avait échoué complètement.

Dans ses recherches précédentes Neisser n'avait obtenu qu'un pourcentage positif de 19 o/o sur la présence des anticorps dans le sérum sanguin ; c'est pourquoi ces auteurs s'étaient attachés à rechercher *non plus les anticorps mais les antigènes* dans le sang des syphilitiques ; mais leur tentative ayant échoué, ils substituèrent au sérum un extrait de globules rouges et ainsi ils purent constater la présence des antigènes dans 55 o/o des cas. Il est vrai que cette recherche avait abouti également à un résultat positif dans 6 o/o des cas où selon toute probabilité la syphilis n'était pas en cause. Etant donné l'intérêt capital qui se rattache à la question si discutée des relations de la paralysie générale et de la syphilis, Wassermann et Plaut firent la recherche des anticorps syphilitiques dans le liquide

céphalo-rachidien des paralysies générales et trouvèrent que dans un grand nombre de cas ces liquides, mis en présence d'antigènes, donnaient la réaction de Bordet-Gengou. Leurs expériences portèrent sur 41 malades : 32 cas furent positifs (77,9 o/o). Mélangés avec des extraits d'organes provenant de fœtus non syphilitiques, les liquides céphalo-rachidiens de ces sujets n'empêchèrent en rien l'hémolyse. D'autre part, les liquides céphalo-rachidiens de 22 sujets exempts de vérole ne donnèrent jamais de réactions positives. Les auteurs en conclurent que chez les malades atteints de paralysie générale le liquide céphalo-rachidien contient donc des anticorps spécifiques à l'égard de l'agent pathogène de la syphilis, ce qui signifie que ces malades ont eu ou ont encore la vérole, avec cette restriction qu'il serait toutefois prématuré de vouloir en déduire que la paralysie générale est directement liée à la syphilis.

D'un autre côté, Neisser, Bruck et Schucht avaient découvert des *anticorps* spécifiques dans le liquide cérébro-spinal de 4 paralytiques généraux sur 8, de 2 tabétiques sur 3, de 1 cas de syphilis cérébrale sur 4.

Dans une seconde publication, Plaut avait repris les recherches et, sur 54 liquides céphalo-rachidiens de paralytiques généraux, 41 étaient positifs (75,9 o/o), 8 douteux, et 5 négatifs. De 20 sérums de ces paralytiques, 19 contenaient des anticorps (95 o/o).

De l'ensemble de ces observations, Plaut avait cru pouvoir conclure que l'intensité de la production des anticorps ne saurait servir de critérium pour apprécier

l'intensité du processus morbide dans le cas de la paralysie générale.

Les résultats de Schutze n'étaient pas moins probants. Ayant soumis à l'épreuve du séro-diagnostic 12 tabétiques, Schütze avait constaté une réaction positive dans 8 cas (66,6 o/o).

Morgenroth et Stertz avaient obtenu, sur 8 cas de paralysie générale, une réaction positive 8 fois.

A la suite de ces auteurs, Marie et Levaditi, dans un mémoire inséré aux *Annales de l'Institut Pasteur*, signalaient que sur un total de 67 malades, le liquide céphalo-rachidien avait été étudié, quant à sa teneur en anticorps, chez 39 paralytiques généraux (74,3 o/o) et 9 tabétiques et tabo-paralytiques (64,4 o/o) ; 17 témoins choisis parmi des idiots, épileptiques, déments précoces et alcooliques avaient donné 17 résultats négatifs.

Mais, en terminant, Marie et Levaditi s'étaient demandés si les principes découverts par Wassermann et Plaut dans le liquide céphalo-rachidien des paralytiques généraux étaient ou non des anticorps dans le sens propre du mot, c'est-à-dire des substances spécifiques obtenues par voie d'immunisation active et agissant d'une façon élective sur le tréponème ou sur les extraits préparés à l'aide d'organes contenant ce microbe.

Ayant soumis la question à une analyse détaillée, ils avaient recherché si le liquide céphalo-rachidien des paralytiques généraux, qui entrave l'hémolyse à des doses presque infinitésimales lorsqu'il est mis en présence de l'extrait de foie syphilitique, en fait de même quand on remplace cet extrait par un extrait de foie nor-

mal. Leurs expériences, plusieurs fois répétées, leur avaient montré que l'extrait de foie normal, inactif lorsqu'il est employé seul, empêche l'hémolyse en présence du liquide céphalo-rachidien des paralytiques généraux mais à des doses sensiblement supérieures aux doses empêchantes de l'extrait de foie syphilitique (0,8 à 1 au lieu de 0,05 à 0,1, soit dix fois plus). Les auteurs avaient déduit de ces constatations les conclusions suivantes : « si l'on ignorait que le foie normal employé par nous était sûrement dépourvu de tréponèmes, on conclurait, sans hésitation aucune, que la quantité d'antigènes syphilitiques (dérivés du tréponème) contenue dans ce foie est tout simplement inférieure à celle du foie spécifique et que, entre les deux extraits, il n'y a que des différences quantitatives et non qualitatives. »

Pour faciliter la compréhension de leur façon de voir, ils avaient donné l'exemple suivant plus concret : si donc par exemple, on admet que, ce qui, dans l'extrait de foie agit en présence du liquide céphalo-rachidien des paralityques généraux pour empêcher la production de l'hémolyse, ce n'est pas l'antigène syphilitique, mais le glycogène, il est fort possible que le foie syphilitique soit plus riche en glycogène que le foie normal, d'où la différence quantitative constatée dans les expériences parallèles énoncées plus haut. Et ceci enlèverait le caractère d'anticorps syphilitique au principe actif contenu dans le liquide céphalo-rachidien des paralytiques généraux.

Mais contre cette objection plaidaient plusieurs constatations recueillies au cours des recherches de Marie et

Levaditi. Tout d'abord il y avait le fait que les substances empêchantes du liquide céphalo-rachidien perdaient leur activité après un chauffage prolongé pendant dix minutes à 70 degrés, c'est-à-dire dans des conditions qui assurent également l'anéantissement des anticorps bactériens. En outre, on pouvait invoquer en faveur de la parenté entre ces substances et les anticorps syphilitiques, l'existence d'une relation intime entre les antécédents spécifiques des paralytiques généraux avancés et la présence d'une réaction positive obtenue avec le liquide céphalo-rachidien chez ces malades.

Quoi qu'il en soit, d'autres critériums étaient nécessaires pour pouvoir affirmer que les substances actives découvertes par Wassermann et Plaut étaient véritablement des anticorps syphilitiques ; il fallait surtout s'assurer si ces principes agissent d'une façon spécifique sur le trépomène pour en amoindrir ou en annihiler la virulence ; c'est ce que Marie et Levaditi recherchèrent à l'aide d'expériences faites sur des singes sensibles à l'infection syphilitique. Ayant ajouté à une certaine quantité de virus syphilitique humain du liquide céphalo-rachidien de paralytiques généraux, ayant donné une réaction positive, ils inoculèrent le mélange à des singes par scarification cutanée. Ils employèrent comme témoins les liquides d'un épileptique et d'un halluciné ancien syphilitique. Il ressortit de leurs expériences que les principes actifs du liquide céphalo-rachidien des paralytiques généraux ne pouvaient être des anticorps antisyphilitiques, car ils étaient incapables de détruire *in vitro* le virus syphilitique ou même d'en amoindrir la viru-

lence. (Il en est de même des substances renfermées dans le sérum des syphilitiques, qui, elles aussi, d'après les recherches de Metchnikoff et Roux, et de Neisser, sont inactives vis-à-vis du trépomène.)

En effet, comme dans les spirilloses expérimentales (tick-fever, spirillose des poules), les anticorps du sérum des animaux immunisés, jouissent d'un pouvoir bactéricide spécifique des plus accusés à l'égard du virus correspondant, la conclusion s'imposait donc qu'il n'existe aucun rapport entre les véritables anticorps spiriliaires et les prétendus anticorps syphilitiques.

Depuis ces premières constatations, de nombreux faits étaient venus confirmer la possibilité d'obtenir une séroréaction positive avec des sérums de syphilitiques mis en présence d'extraits d'organes n'ayant aucun rapport avec le tréponème. C'est ainsi que Weil s'était prononcé catégoriquement à ce sujet en affirmant que les substances qui entravent l'hémolyse n'avaient rien à voir avec les anticorps. Weil avait cru démontrer qu'en substituant aux antigènes spécifiques des *extraits* de *myxomes* et de *fibro-sarcomes* provenant de sujets n'ayant jamais eu la syphilis, et en mélangeant ces extraits avec du sérum provenant d'un sujet en puissance de vérole, on réussit à obtenir les mêmes réactions qu'avec des extraits et des sérums syphilitiques.

Un peu plus tard, Landsteiner, Muller et Pœtzl avaient publié les résultats d'une série de recherches qui les avait conduits à soutenir qu'en opérant avec des *extraits alcooliques* ou *aqueux* d'organes provenant

d'animaux *sains*, on obtient les mêmes résultats qu'avec les extraits syphilitiques.

Porgès à la même époque avait constaté qu'en traitant le foie par l'alcool on pouvait retirer l'antigène qui y était contenu ; il avait pu même dans certains cas extraire de l'antigène des foies qui avaient donné un résultat négatif avec le procédé ordinaire. Il pensait que, comme le foie est riche en lécithine, cette substance ne devait pas être sans importance dans la réaction ; il avait été ainsi amené à supposer que cette *lécithine* pouvait jouer un rôle dans le phénomène en question. Ayant fait réagir des sérums syphilitiques sur des solutions de lécithine il avait pu se convaincre que la fixation était aussi marquée qu'avec des extraits de foie. Gross et Krauss s'étaient rangés à son avis.

Levaditi et Yamanouchi, qui avaient été des premiers à constater la non spécificité de la réaction, avaient remarqué que, contrairement aux vrais antigènes, les substances actives de l'extrait de foie syphilitique ou normal étaient solubles dans l'alcool. L'extrait alcoolique obtenu en ajoutant 5 volumes d'alcool absolu à l'extrait hépatique aqueux était aussi actif et spécifique que ce dernier au point de vue de la séro-réaction. Il agissait à la dose de 0,1 à 0,2 (l'extrait éthéré s'était montré sans action).

L'analyse chimique montrait que cet extrait alcoolique contenait surtout des *sels biliaires* et aussi une certaine quantité de *lipoïdes* se rapprochant de la *lécithine*. Tandis que l'extrait aqueux perdait ses propriétés après

un chauffage à 80 degrés, l'extrait alcoolique résistait à cette température.

Cela s'expliquait, d'après Levaditi, par le fait que les matières protéiques contenues dans l'extrait aqueux une fois coagulées par la chaleur entraînaient avec elles les principes chimiques thermostabiles qui donnent la réaction de Wassermann.

D'ailleurs, Levaditi et Yamanouchi avaient pu obtenir dans un certain nombre de cas, et surtout avec le liquide céphalo-rachidien de paralysies générales une réaction positive en se servant de solutions de *glycocholate* et *taurocholate de soude* (à certaines doses ces sels ont des propriétés anticomplémentaires par eux-mêmes) et aussi, quoique plus faiblement, avec la *lécithine*, contrairement aux assertions de Wassermann.

L'*extrait alcoolique de bile* de singe avait pu être également employé. La *cholestérine* était incapable de donner le phénomène de la déviation du complément.

Ces substances, bien déterminées chimiquement, étaient moins actives que l'extrait alcoolique ou aqueux de foie, ce qui prouvait qu'en dehors d'elles cet extrait devait contenir d'autres principes non déterminés encore.

Levaditi et Yamanouchi avaient tiré les conclusions suivantes : « La séro-réaction tout en étant spécifique, est attribuable à la présence dans le sérum des syphilitiques et le liquide céphalo-rachidien des paralytiques généraux de certains composés non protéiques, à l'état colloïdal, qui, en présence des sels biliaires et des lipoïdes du foie, précipitent et fixent le complément hémoly-

tique. Nous pensons que ces composés provenant de l'organisme lui-même peuvent être des éthers de cholestérine et d'acides gras. Ces constatations sur le mécanisme intime du phénomène de Wassermann n'enlèvent nullement à la méthode sa valeur pratique. »

Poursuivant leurs expériences ils avaient recherché quels étaient réellement ces composés. Quelques constatations antérieures leur permettaient de penser que ces substances n'étaient pas des matières albuminoïdes, coagulables par la chaleur.

En effet, deux liquides céphalo-rachidiens également riches en ces matières pouvaient cependant se comporter de façon différente au point de vue de la réaction de Wassermann. D'un autre côté, le sérum normal est de beaucoup plus riche en substances protéiques qu'un liquide céphalo-rachidien de paralysie générale; or, ce dernier seul fournit en général une réaction positive.

Pour trancher la question, ils avaient étudié les propriétés de l'*extrait alcoolique de sérum* de syphilitique et de liquide céphalo-rachidien de paralysie générale et avaient obtenu les résultats suivants : l'extrait alcoolique préparé en ajoutant cinq volumes d'alcool absolu à un volume de sérum ou de liquide et en évaporant dans le vide à 70 degrés contenait des matières grasses (*lipoïdes*) solubles dans l'alcool absolu et l'éther, et des *sels*, ces derniers en plus grande quantité, solubles dans l'eau et insolubles dans l'alcool et l'éther. Depuis avec de l'eau salée physiologique cet extrait était trouble, floconneux et avait une réaction franchement alcaline. D'ailleurs l'extrait alcoolique préparé avec du sérum

était plus riche en principes solubles que celui préparé avec du liquide spinal. En examinant cet extrait au point de vue de la réaction, ils avaient remarqué ce qui suit : en présence de l'extrait aqueux ou alcoolique de foie, l'extrait alcoolique de sérum de syphilitique ou de liquide de paralysie générale, empêchait l'hémolyse de façon très nette.

Il était également empêchant même en l'absence de l'extrait de foie, bien entendu à des doses plus fortes, et se comportait à ce point de vue comme ce sérum ou ce liquide. Toutefois lorsqu'on comparait la force anti-complémentaire de l'extrait préparé avec des liquides et des sérums pathologiques à celle de l'extrait témoin (sérum et liquides normaux), on constatait des différences quantitatives, mais ces différences étaient souvent peu marquées. Les recherches de Levaditi et Yamanouchi leur avaient montré en plus que, parmi les substances que l'alcool dilué extrayait du sérum et du liquide et qui donnaient une réaction positive, il fallait compter, d'une part les lipoïdes et d'autre part les sels (ces derniers agissant peut-être par leur alcalinité ; inactivation du complément par les substances alcalines).

Ce qui le prouvait c'est que l'extrait alcoolique obtenu, en traitant le liquide céphalo-rachidien desséché par l'alcool absolu, empêchait l'hémolyse (action des lipoïdes) et que de plus les sels insolubles dans l'alcool absolu agissaient de même. Ces constatations prouvaient que *la réaction de Wassermann était due à l'action des lipoïdes et des sels de l'extrait, sur les lipoïdes et peut-être sur les sels du sérum et du liquide céphalo-rachidien.*

La rencontre de ces deux ordres de corps à des proportions optima déterminait l'inactivation du complément et indirectement empêchait l'hémolyse. Il était donc très probable que, suivant Levaditi et Yamanouchi « dans la syphilis accompagnée de manifestations cutanées, le sérum s'enrichit en substances solubles dans l'alcool (lipoïdes) qui peuvent provenir de la désintégration des tissus altérés (peau). Il en serait de même pour la paralysie générale où la destruction histologique de l'écorce cérébrale détermine un enrichissement du liquide céphalo-rachidien en principes de même ordre. Cela fait que les sérums et les liquides pathologiques ont un pouvoir anticomplémentaire indirect plus accentué que celui des sérums témoins, lesquels agissent également mais à des doses plus considérables. En somme, il n'y a entre les sérums et les liquides spécifiques et normaux que des différences quantitatives et non qualitatives, la réaction de Wassermann étant provoquée par des principes d'*origine histogène et non bactériogène.* »

Levaditi et Yamanouchi avaient ensuite recherché si les lipoïdes du cerveau, des hématies, des leucocytes, du sérum sanguin jouissaient des mêmes qualités que les lipoïdes du foie.

Déjà Landsteiner avait vu que l'extrait *alcoolique ou aqueux de cœur de cobaye* pouvait remplacer la macération de foie dans la réaction de Wassermann, ce qui laissait prévoir que les lipoïdes et sels du foie n'avaient rien de spécifique à ce point de vue. Leurs expériences avaient confirmé leurs prévisions ; en voici les principaux détails ·

Le *cerveau* de l'homme ou du lapin, préalablement desséché et repris avec de l'eau physiologique à dose de 1 gramme de poudre pour 30 grammes de liquide, fournissait après centrifugation un extrait opalescent qui empêchait nettement l'hémolyse (0,5 d'extrait pour 0,1 de complément dilué de sa quantité d'eau, et 0,1 d'une solution d'ambocepteur convenablement dilué après titrage). Mis en présence de sérum syphilitique ou de liquide céphalo-rachidien de paralysie générale (à la dose de 0,1 à 0.3), il donnait une réaction positive. pendant qu'il n'empêchait nullement la dissolution des hématies de mouton si on le mélangeait à du sérum normal. Il en était de même de l'extrait alcoolique obtenu en mélangeant 5 volumes d'alcool absolu à un volume d'extrait aqueux de cerveau et en évaporant l'alcool après centrifugation. La poudre ainsi préparée (15 centimètres cubes d'extrait aqueux), reprise avec 10 centimètres cubes d'eau salée, avait donné des réactions positives avec des liquides spinaux de paralytiques généraux et des sérums de syphilitiques.

Ces propriétés de l'extrait de cerveau avaient suggéré à Levaditi et Yamanouchi l'idée d'expérimenter avec le *protagon* et la *choline*. Le protagon, dont les propriétés antihémolytiques ont été mises en lumière par Landsteiner s'était montré dans quelques expériences capable de remplacer l'extrait de foie ou de cerveau et il en avait été de même du chlorhydrate de choline. Toutefois les résultats n'avaient pas été constants.

Les *hématies* de cobaye, tout d'abord desséchées, puis reprises avec de l'alcool à 80 degrés, fournissaient

des extraits qui jouissaient des mêmes propriétés que l'extrait de foie ou de cerveau. De plus on obtenait des effets semblables si on préparait l'extrait de globules rouges avec de l'éther anhydre ; 1gr. 50 de sang de cobaye lavé et desséché, était traité, après trituration, avec 300 centimètres cubes d'éther ; on décantait l'éther ; on évaporait et on reprenait le résidu avec 5 centimètres cubes d'eau salée. L'extrait donnait une réaction positive avec deux sérums spécifiques et n'empêchait pas l'hémolyse en présence d'un sérum témoin.

Des *leucocytes* de lapin traités par l'alcool absolu permettaient d'obtenir un extrait qui jouissait des mêmes propriétés que l'extrait de foie ou de cerveau.

« Les lépoïdes pouvant servir au séro-diagnostic de la syphilis n'existent pas exclusivement dans le foie. On les retrouve également dans le cerveau, les hématies, les leucocytes. Ce sont très probablement des complexes dans lesquels la lécithine entre pour une large part. » (Levaditi et Yamanouchi.)

Klausner avait voulu simplifier la réaction et au lieu d'extraits il se servait d'*eau distillée*. Il se basait sur ce fait que certains sérums humains dilués par addition d'eau donnent lieu à la formation d'un précipité ; la réaction témoignerait ainsi une augmentation des globulines. Or, Sachs et Altmann avaient été à même de se convaincre que le pouvoir de précipitation sous l'influence de la dilution par l'eau distillée dépendait en grande partie de l'âge du sérum. Si des sérums fraîchement obtenus donnaient la réaction, il suffisait de les abandonner quelque temps pour les voir perdre rapide

ment cette propriété. On pouvait également par le chauffage à 55 degrés durant une demi-heure inactiver aussitôt un sérum fraîchement obtenu, en ce sens qu'il ne pouvait plus donner la réaction de Klausner, constatation qui avait été aussi signalée par Citron. Or, en présence de ces remarques, il était très peu vraisemblable que le résultat positif ou négatif de la réaction de Klausner fût uniquement fonction du taux des globulines contenues dans le sérum et cela d'autant plus que le chauffage à 55 degrés donne précisément lieu à une augmentation des globulines. L'attention de Sachs avait été attirée sur l'*alcalinité* ou l'*acidité* des sérums, car pour la production de la réaction de Klausner, en tant que précipitation des globulines, une certaine acidité optima était requise, comme l'avaient également remarqué Elias, Neubauer, Porgès et Salomon. Par conséquent, pour expliquer la disparition de la réaction de Klausner il suffisait de se rappeler que l'alcalinité du sérum augmente à 55 degrés. Partant de cette considération, Sachs se demandait si l'on pouvait, par addition d'un acide, modifier un sérum inactivé de manière à ce que celui-ci se comportât à l'égard de la réaction de Klausner tout comme un sérum à l'état actif. Et de fait Sachs avait cru cela possible. Toutes les fois que la réaction pouvait être positive avec un sérum actif, mais négative avec le même sérum inactivé, il suffisait d'additionner l'eau d'acide chlorhydrique pour voir la réaction se produire également avec le sérum inactivé. Inversement, la réaction positive du sérum actif pouvait se trouver paralysée par addition d'alcali. En ce qui concernait le séro-diagnostic

de la syphilis, l'épreuve d'acidité ne présentait, selon Sachs, aucun avantage, manquant de spécificité.

Weil et Braun avaient émis à leur tour l'opinion que les anticorps spécifiques que l'on rencontre dans la syphilis ne constituent que des substances qui prennent naissance toutes les fois qu'on a affaire à des altérations dégénératives graves, altérations qui provoquent la destruction et la réaction des tissus ainsi que cela se produit dans les affections de longue durée (syphilis, tuberculose, cancer). Il se produirait, selon eux la formation d'*auto-anticorps* avec mise en liberté de lécithine, phénomène semblable à celui qui survient avec les autolysines dans les cas de résorption d'extravats sanguins ou avec auto-précipitines contre les cellules hépatiques dans la distomose du mouton (Centanni). Et précisément parce que dans la syphilis et la parasyphilis il existe des processus dégénératifs intenses qui produisent la destruction cellulaire (maux perforants, perforation de la voûte palatine, cicatrices sur le foie, sur le rein), on remarque une abondance relative d'auto-anticorps.

Wassermann était loin d'admettre les opinions de Weil et Braun. Selon lui, tout en ne retirant pas sa valeur pratique à la réaction, il s'agirait dans la syphilis de substances qui présentent une grande avidité pour les lipoïdes de l'organisme et spécialement pour la lécithine, élément d'une grande importance pour l'économie cellulaire.

Sans insister davantage sur les conceptions théoriques émises par d'autres auteurs, Weygandt, Michaelis, Muller, Spiegel, Reicher, nous dirons donc en résumé,

que les prétendus anticorps sont sans action sur le virus syphilitique et que les prétendus antigènes n'ont aucun rapport direct avec le micro-organisme pathogène de la vérole ou qu'en tout cas ils ne dérivent pas exclusivement du corps de ces micro-organismes. Ce sont des substances qui se rencontrent normalement dans le corps de l'homme, mais en petite quantité, et qui subissent un accroissement quantitatif considérable en présence du tréponème ; la nature de ces substances est encore mal connue ; la plupart des expérimentateurs tendent à les rapprocher des globulines et des lipoïdes. Les découvertes récentes faites dans le domaine de ces derniers corps montrent qu'ils peuvent former avec certains albuminoïdes des complexes divers ; l'un de ces derniers pourrait dans certains cas agir comme un mélange antigène anticorps. De plus, on a prétendu que, d'une façon générale, les substances hémolytiques seraient toutes des lipoïdes, que les phénomènes de précipitation, d'agglutination, d'hémolyse ne seraient que des réactions plus ou moins complexes entre colloïdes (Victor Henri, Séligman). Ce sont ces substances qui jusqu'à plus ample informé jouent un rôle principal dans la réaction de Wassermann.

Bien entendu cette modification de la conception théorique de la séro-réaction ne lui enlève rien de sa valeur pratique.

La question ne nous intéressant ici qu'en tant qu'elle touche à l'étude de la paralysie générale, du tabes, de la syphilis cérébrale et des maladies mentales, nous ne ferons qu'exposer maintenant les grandes lignes de l'é-

tat actuel du séro-diagnostic pour la syphilis à ses différentes phases de son évolution.

Les communications présentées au Congrès d'hygiène et de démographie de Berlin (1907) n'avaient fait que confirmer les constatations premières faites par la méthode de Wassermann et en avaient établi la valeur pratique.

Ainsi Citron qui à la clinique de Kraus avait étudié la question dans ses détails résumait de la façon suivante ses observations :

Parmi les cas non traités, 21 cas de tabes avaient donné : 12 réactions positives, 5 faiblement positives et 4 négatives ; 3 cas de paralysie générale : 3 réactions positives ; 31 cas de syphilis : 19 positives, 9 faiblement positives, 3 négatives ; 5 cas de lésions post-syphilitiques : 5 positives ; 4 cas de syphilis tardive, sans lésions : 1 positive et 3 négatives ; 30 cas supposés syphilitiques, avec lésions : 20 réactions positives, 3 faiblement positives, 7 négatives ; 154 cas non syphilitiques : 154 réactions négatives. Ce qui fournissait un pourcentage (sauf les cas témoins) de 62 o/o pour les réactions positives, 19 o/o pour les faiblement positives et 19 o/o pour les négatives.

Parmi les cas traités 57 cas étaient positifs (65 o/o) et 20 négatifs (35 o/o). Ces constatations montraient que 81 o/o des vérolés avaient donné un sérum actif, pendant que les 154 sérums-témoins s'étaient montrés incapables de provoquer la déviation du complément. Elles prouvaient en plus que les syphilitiques non traités donnaient plus souvent une réaction positive que les ma-

lades soumis à la thérapeutique mercurielle. Citron faisait ressortir la valeur pratique de la réaction en citant l'observation suivante : un malade ayant eu quarante-quatre ans auparavant une infection syphilitique était entré à l'hôpital pour une tumeur de nature inconnue. L'examen du sérum avait fourni une réaction positive malgré l'absence de toute lésion visible pouvant être attribuée à la syphilis. Or, la nécropsie avait permis de révéler des lésions spécifiques nettes intéressant le foie.

Les faits rapportés par Mayer confirmaient ceux de Citron. L'auteur communiquait les résultats de ses 136 séro-réactions dont 93 furent positives. Dans la syphilis avérée, la réaction avait été nette dans 90 o/o des cas, pendant que chez aucun des témoins le sérum ne s'était montré actif. Parmi les observations de syphilitiques ayant donné un résultat négatif, quelques-unes concernaient des sujets dont l'infection était de date toute récente ou des cas de syphilis ancienne sans manifestations actuelles.

Fleischmann ayant examiné le sérum de 54 malades porteurs de lésions cutanées ou muqueuses avait obtenu 52 fois une séro-réaction nettement positive. Au contraire chez les spécifiques sans accidents, cette réaction semblait plus rare puisque le sérum s'était montré inactif 7 fois sur 17.

Un peu plus tard ayant poursuivi ses essais de séro-diagnostic dans le service du professeur His à l'hôpital de la Charité de Berlin, il avait, chez 89 malades qui présentaient des manifestations syphilitiques en activité, constaté 83 réactions positives (93,5 o/o). Chez 64 ma-

lades d'un second groupe, n'offrant pas de manifestations appréciables de la syphilis, à l'époque où on avait fait l'examen de leur sérum la réaction avait été trouvée positive 33 fois (52 o/o). Chez 32 sujets qui étaient porteurs de symptômes d'après lesquels on pouvait soupçonner une origine spécifique, la déviation du complément avait été positive 16 fois (50 o/o). Chez 7 syphilitiques qui présentaient des symptômes paraissant être sans rapport aucun avec la syphilis, la réaction avait fourni un résultat positif une seule fois. Enfin chez 32 sujets de contrôle qu'il y avait tout lieu de considérer comme indemnes d'une infection syphilitique la réaction s'était constamment prononcée dans le sens négatif.

Les chiffres recueillis par Michaelis concordaient avec ceux qui viennent d'être cités. Il avait contrôlé la réaction de Wassermann chez 41 malades de son service.

Sur 12 cas de syphilis avérée, ressortissant pour la plupart à des formes tardives : 9 réactions positives, 1 faiblement positive, 2 négatives.

Sur 3 cas de syphilis douteuse : 1 réaction positive, 2 négatives.

Sur 26 cas sans syphilis appréciable : 2 réactions positives, 1 réaction faiblement positive, 23 négatives. Au total la réaction avait été positive dans 75 o/o des cas où la syphilis était en cause.

Depuis le Congrès de Berlin, Fischer et Meier à l'Institut de Gaffky avaient cherché la présence d'anticorps dans le sang de 114 sujets dont 11 niaient avoir eu la syphilis et ne présentaient pas de manifestations de cette

maladie ; chez ces derniers le résultat de la recherche avait été négatif.

Le résultat avait été positif chez 83, 7 o/o parmi les autres ; 5 cas à réaction négative concernaient des malades qui auraient été contaminés environ six semaines auparavant.

Dans une publication suivante Fischer avait conclu de l'ensemble des résultats que la réaction possédait une valeur cliniquement spécifique, en tant que signe d'une contamination syphilitique antécédente, mais qu'elle ne renseignait pas sur le point de savoir si un organe déterminé est le siège de lésions spécifiques. Seuls les résultats positifs étaient valables, les résultats négatifs n'autorisant aucune conclusion ferme.

Mühsam avait eu recours à l'épreuve du séro-diagnostic chez 80 malades tirés des différents services de chirurgie, médecine, dermatologie, laryngologie de l'hôpital de la Charité de Berlin. Les uns étaient porteurs de chancres indurés, d'autres présentaient des accidents secondaires ou tertiaires ; d'autres qui ne présentaient pas de manifestations actuelles de syphilis prétendaient avoir contracté cette maladie ; enfin chez d'autres on n'était pas fixé sur les antécédents spécifiques.

Dans 48 cas sur 80 la réaction fut positive. Or 46 concernaient des sujets indubitablement entachés de syphilis.

Michaelis et Lesser avaient examiné 104 cas se décomposant ainsi :

26 concernaient des sujets qui affirmaient n'avoir

jamais eu la syphilis ; dans les 26 cas la réaction avait été négative ;

22 concernaient des syphilitiques ; chez tous la réaction avait été positive ;

13 concernaient des personnes qui, ayant contracté la syphilis ne présentaient pas de manifestations de cette maladie ; dans les 13 cas la réaction positive avait fait défaut ;

6 concernaient des personnes qui ne se sachant pas syphilitiques présentaient des accidents spécifiques ; dans les 6 cas la réaction s'était prononcée dans le sens positif ;

Enfin 20 cas concernaient des paralytiques généraux dont 18 avec réaction positive.

Blaschko sur 56 cas. à la période précoce avec symptômes de syphilis avait obtenu 55 résultats positifs (98 o/o) ; sur 67 autres cas, à la même période, sans symptômes : 54 résultats positifs (80 o/o) ; sur 23 cas, à la période tardive, avec symptômes : 21 résultats positifs (91 o/o) ; sur 51 autres cas, à la même période, sans symptômes : 29 résultats positifs (57 o/o).

Kroner publiant les résultats constatés à l'hôpital Virchow à Berlin, annonçait une réaction négative dans 6 cas où certainement la syphilis n'était pas en cause (tumeur cérébrale, myocardite, néphrite...) ; une réaction positive dans 22 cas sur 30 (73 o/o) où il y avait lieu d'admettre une contamination syphilitique antécédente.

Neisser sur 378 syphilitiques avérés avait trouvé à la période primaire 48 o/o de réactions positives, à la

période secondaire 79 o/o, à la période tertiaire 57 o/o. La proportion était plus faible dans la période latente soit précoce soit tardive (20 o/o), et plus élevée dans les cas de syphilis maligne (75 o/o).

Le traitement paraissait avoir une influence sur la séro-réaction car celle-ci ne fut positive que chez 28 o/o des malades traités alors que le pourcentage avait été de 81 o/o, pour les sujets n'ayant jamais été soumis au traitement spécifique.

Bruck et Stern avaient examiné au point de vue de la séro-réaction 378 cas de syphilis traitée ou non traitée et 157 cas pris comme témoins. Pendant que chez ces derniers la réaction ne se montra positive que deux fois, chez les spécifiques elle le fut dans la grande majorité des cas. Les pourcentages suivants montraient la fréquence des réactions positives au cours des diverses périodes de la vérole :

Syphilis primaire	.....	42,2 o/o
— secondaire	.....	79,1 o/o
— tertiaire	.....	57,4 o/o
— maligne	.....	75 o/o
— latente à la première période	..	20 o/o
— — à la période tardive	....	20,2 o/o

Quant à l'influence du traitement sur l'issue de la réaction, elle ressortait des chiffres suivants :

Cas traités 29,5 o/o de réactions positives ;

Cas non traités 82,3 o/o.

Malgré que le séro-diagnostic ne permette pas dans

tous les cas de dépister avec certitude l'existence de l'infection spécifique, la méthode offre néanmoins une certaine utilité. On a pu, grâce au procédé de Wassermann, préciser la nature syphilitique de certaines lésions des organes internes chez des individus où on ne trouvait aucun indice précis de vérole dans les antécédents.

Citron a diagnostiqué une *hépatite syphilitique* chez un malade que l'on supposait atteint de néoplasme du foie et le diagnostic a été confirmé par la nécropsie. Esmein a communiqué à la Société de biologie un cas de cirrhose hépatique syphilitique qui avait donné un résultat positif avec le sérum et plus positif encore avec l'ascite, cas intéressant puisqu'il montrait l'accumulation locale d'anticorps, de même que cette accumulation se fait dans le liquide des paralysies générales (Il peut arriver qu'avec des sérums ou des liquides d'ascites provenant de sujets atteints d'affections hépatiques, ces humeurs dévient seules le complément, sans adjonction d'extrait de foie, par suite de la présence de pigments biliaires en suspension ; c'est que nous avons remarqué chez cinq de nos malades).

Denis à la Société des hôpitaux de Bruxelles a rapporté également 2 cas d'hépatite syphilitique et 1 cas de splénomégalie de même nature qui ont donné une réaction positive.

Bon nombre d'*aortites* peuvent, grâce à la réaction de Wassermann, être reconnues comme étant d'origine spécifique.

Wassermann et Meier avaient eu 1 résultat positif sur 2 cas d'anévrisme de l'aorte.

Danielopolu a constaté 11 résultats positifs avec 2 anévrismes de l'aorte, 5 aortites chroniques, 2 aortites chroniques avec insuffisance, 1 tabes avec aortite et dilatation aortique, 1 artérite oblitérante des tibiales postérieures avec gangrène.

Laubry sur 6 cas d'anévrisme aortique a eu 4 réactions positives.

En *chirurgie* le séro-diagnostic a pu guider l'opérateur en ce qui concerne l'opportunité de l'intervention.

Le professeur Karewsky de Berlin a pratiqué la séroréaction chez 28 malades (tumeurs de la langue, du sacrum, affections osseuses.) Des réactions positives lui ont fait porter le diagnostic de syphilis, confirmé d'ailleurs par la thérapeutique mercurielle, alors qu'on pouvait penser à des tumeurs malignes telles que cancroïde, chondrome, à de la tuberculose osseuse.

Plus récemment Bætzner, assistant de Bier, a recherché la réaction de Wassermann chez 125 malades. Ses observations sont aussi instructives que celles de Karewsky ; elles montrent la grande fréquence de la syphilis acquise ou héréditaire ignorée et la variété extrême de ses aspects cliniques.

De son côté l'*ophtalmologie* a également tiré profit de la réaction comme le prouvent les recherches de Leber, de Cohen, d'où il résulte que les spécifiques atteints de troubles oculaires (kératite, choroïdite, ophtalmoplégie), donnent le plus souvent une réaction positive. Enfin l'*obstétrique* a bénéficié elle aussi de la méthode de Wassermann au point de vue de la contamination des nouveau-nés issus de procréateurs vérolés

et aussi en ce qui concerne le choix des nourrices saines.

Suivant Muhsam on peut, d'après l'examen du sang de la mère, prédire à peu de chose près quel sera l'avenir de l'enfant au point de vue de l'infection syphilitique. L'auteur cite l'observation d'une femme qui, examinée pendant sa grossesse, à un moment où elle ne présentait aucune lésion pouvant être attribuée à la vérole avait fourni une réaction positive ; or peu de temps après, elle mit au monde un enfant macéré syphilitique.

Dans un travail tout récent Bauer montre quelle interprétation il y a lieu de donner à la loi de Colles d'après les constatations que la séro-réaction appliquée tant à la mère qu'à l'enfant permet de recueillir. Pour lui toute femme entrant dans le cas prévu par la loi de Colles est atteinte de vérole latente, son sérum se comportant comme le sérum d'un syphilitique ayant présenté des manifestations secondaires.

Bab avait été moins affirmatif et s'était demandé si la présence d'anticorps dans le sang de la mère n'était pas due ou à une immunisation de celle-ci, créée par la résorption des produits de son fœtus, comme le soutenait Finger, ou bien à une syphilis latente comme le soutient Fournier.

Ces recherches ont été poursuivies en France par Bar et Daunay à la clinique Tarnier et rapportées dans la thèse de Mlle Montreuil.

En résumé, on a établi que l'examen du sérum fait d'après la méthode de Wassermann permet de préciser

la nature de l'infection dans la grande majorité des cas de syphilis avec manifestations actuelles, à la période secondaire (de 80 à 90 o/o). Par contre lorsqu'il s'agit de sujets ayant eu anciennement la vérole mais qui ne présentent au moment de l'examen aucun accident appréciable, la réaction donne moins souvent de résultats positifs ; ainsi pour la syphilis tertiaire le pourcentage des cas positifs tombe de 79 o/o à 57 o/o. Ce pourcentage atteint même 20 o/o dans la syphilis latente. D'ailleurs comme l'a établi en particulier Citron le traitement mercuriel modifie la réaction en ce sens qu'elle donne moins fréquemment des résultats positifs (Mühsam, Bruck et Stern). Les recherches de Levaditi, Yamanouchi, Laroche sur la réaction dans la syphilis primaire ont montré que sur 13 syphilitiques dont le chancre datait de six jours au minimum à trente jours au maximum, la réaction a été six fois positive.

Le pourcentage était de 33 o/o pour les chancres de huit à quinze jours et de 57 o/o pour ceux datant de quinze à trente jours. Or les recherches de Queyrat ont montré que le chancre n'est inoculable au porteur que dans les onze jours qui suivent l'éclosion de l'accident : passé ce délai l'immunité cutanée devient pour ainsi dire absolue. D'après leurs recherches les expérimentateurs pouvaient affirmer que le chancre est inoculable au porteur aussi longtemps que le séro-diagnostic reste négatif ; l'immunité cutanée n'apparaît en effet que lorsque le virus s'est déjà généralisé dans l'organisme et qu'il a engendré des réactions dans le système lymphatique et hématopoïétique ; or, il est très probable que les

mêmes réactions et cette généralisation du virus engendrent simultanément des changements dans les propriétés du sérum, lequel devient capable de donner la réaction de Wassermann (application à l'excision du chancre).

Somme toute la séro-réaction de la syphilis n'a une valeur démonstrative absolue au point de vue du diagnostic de l'infection que si le résultat qu'elle fournit est nettement positif. Un résultat négatif n'a aucune valeur ; tous les expérimentateurs ont au moins eu un cas d'hémolyse complète avec un sérum de syphilitique avéré sans qu'on en puisse expliquer la cause.

Dans le tableau suivant nous relatons les résultats que nous avons obtenus dans la syphilis à ses diverses périodes.

N°	Age		Réaction Sérum	Réaction Liquide	Lymphoc.
1	18	Chancre de 5 jours.	—		
		57 jours après roséole.	++		
2	23	Chancre de 7 jours.	—		
3	30	Chancre de 8 jours ; traitement au dermatol	—		
4	21	Chancre de 8 jours.	—		
5	24	Chancre de 8 jours ; traitement au calomel	—		
6	27	Chancre de 9 jours ; traitement à l'aristol.	—		
7	26	Chancre de 17 jours ;	—		
8	31	Chancre de 18 jours en voie de guérison.	—		
9	23	Chancre de 18 jours ; traitement au calomel	—		
		30e jour, chancre cicatrisé.	+		
		60e jour, 30 piqûres de biiodure 0,01.	+		
		Chancre de 120e jour, 60 piqûres de biiodure 0,02.	+		
10	19	Chancre de 21 jours en voie de guérison.	+		
11	35	Chancre de 21 jours ; cicatrice indurée ; 10 pilules de protoiodure.	—		
12	27	Chancres multiples, le premier apparu il y a trois semaines.	++		
13	1(	Chancre apparu il y a 1 mois ; guéri.	++		
14	23	Chancre apparu il y a 1 mois ; guéri.	+		
15	26	Cicatrice indurée ; adénopathie bilatérale.	++		
16	25	Chancre de la lèvre de 2 mois ; céphalée.	—	—	+
		1 mois après chancre en voie de guérison ; plaques muqueuses, roséole ; 4 piqûres de biiodure.	++		
17	18	Chancre apparu il y a 5 semaines ; roséole depuis 2 jours, pilules de protoiodure.	++		
18	25	Chancre apparu il y a 6 semaines ; éruption papuleuse depuis 3 jours ; céphalée.	+	—	++
19	24	Syphilis — chancre de 2 mois guéri ; accidents second. depuis 20 j. ; 60 pilules protoiodure.	++		
20	24	Conjugale — chancre inconnu. Accidents secondaires il y a 1 mois 1/2.	++		
21	31	Chancre apparu il y a 3 mois ; syphilides papulo-croûteuses.	+++	—	++
22	39	Chancre apparu il y a 3 mois ; accidents second. ; traitement mercure colloïdal.	++		
23	27	Chancre apparu il y a 3 mois ; syphilides végétantes ; piqûres biiodure.	++		
24	23	Chancre apparu il y a 4 mois ; syphilides macul. papul. depuis 1 mois ; 4 piqûres d'huile grise.	—		
25	27	Chancre apparu il y a 4 mois ; syphilides végét. hypertrophiques.	++		

N°	Age		Réaction		Lymph.
			Sérum	Liquide	
26	21	Chancre guéri depuis 3 mois ; syphilid. macul. papuleuses.	+++		
27	31	Chancre apparu il y a 4 mois : syphilid. papul. depuis 15 jours ; 2 piqûres d'huile grise.	—		
28	20	Chancre apparu il y a 2 mois ; céphalée, excitation maniaque.	++	—	++
29	21	Amygdalite depuis 4 mois ; plaques muqueuses ; laryngite.	+++		
30	28	Chancre il y a 6 mois ; adénopathie ; pigmentation cervicale.	++		
31	25	Chancre il y a un an ; adénopathie inguinale ; 12 piqûres d'huile grise.	+		
32	19	Chancre il y a un an ; plaques muqueuses ; piqûres biiodure.	++		
33	49	Chancre de la lèvre il y a 1 an 1/2 ; iridocyclite datant de 4 mois ; 26 piqûres d'huile grise ; 100 pilules protoiodure.	+	—	+
34	27	Chancre il y a 1 an 1/2 ; pilules protoiodure ; sirop Gibert.	++		
35	—	Chancre il y a 3 ans ; traitement régulier par piqûres d'huile grise.	—		
36	—	Chancre il y a 7 ans ; pilules de protoiod. pendant 3 mois.	+		
37	43	Chancre il y a 6 ans ; piqûres pendant 2 mois au début ; syphilid. tertiaires confluentes.	++		
38	28	Chancre il y a 7 ans ; pilules de protoiod. pendant 2 ans ; syphilide circinée ; frictions il y a 1 mois.	+		
39	54	Chancre il y a 13 ans ; gommes il y a 4 ans ; traitement intermittent au moment des accidents.	++		
40	59	Chancre il y a 13 ans ; traitement régulier ; ostéites.	++		
41	56	Chancre il y a 14 ans ; épilepsie.	+		
42	—	Chancre il y a 17 ans ; 2 mois de traitement.	++		
43	56	Chancre il y a 33 ans ; perforation palatine par gomme il y a 25 ans ; traitement irrégulier.	++		
44	38	Ulcérations du fourreau de la verge il y a 2 ans 1/2, en même temps gommes aux jambes ; albuminurie tertiaire ; 90 piqûres benzoate ; 100 pilules protoiodure.	—		
45	53	Chancre il y a 30 ans. Leucoplasie ; cancer de la langue ; Argyll ; traitement régulier.	++	—	+
46	49	Syphilis ancienne. Leucoplasie buccale depuis 2 ans.	++		
47	56	Leucoplasie buccale. Syphilis.	+		

La réaction de déviation du complément dans les trypanosomoses et spirochétoses

Landsteiner, Muller et Poetzl, à l'Institut anatomo-pathologique de Vienne, et à la clinique de dermatologie et de syphiligraphie du professeur Finger (novembre 1907) furent les premiers à montrer que, au cours des trypanosomoses expérimentales, le sérum sanguin subit des modifications appréciables par la méthode qui sert au diagnostic de la syphilis. Ils expérimentèrent avec des extraits aqueux d'organes de nouveau-nés syphilitiques et aussi avec des extraits alcooliques d'organes normaux, et obtinrent des résultats parallèles, résultats qui éveillèrent chez eux, comme nous l'avons vu, des doutes sur l'interprétation primitive du phénomène de la réaction de Wassermann. Ils pensèrent qu'il existe dans le sérum des animaux soumis à l'expérience, des antimatières qui ne sont pas des anticorps proprement dits mais des matières protéiques et plutôt des lipoïdes.

Ces matières ils les retrouvèrent dans les sérums des animaux *dourinés* (*trypanosoma equiperdum*) et notèrent qu'elles peuvent décroître dans le cours de la maladie.

Ils étendirent leurs examens au *trypanosoma gambiense* et constatèrent que, si chez les animaux de contrôle (12 lapins) il se produit exceptionnellement des réactions de fixation, il n'est pas douteux que dans le sérum des lapins infectés par le trypanosome de la maladie du sommeil, on décèle des lipoïdes. Sur neuf animaux infectés, dont le sérum avait été examiné avant l'inoculation et avait donné une réaction négative, huit donnèrent un empêchement complet de l'hémolyse et le neuvième un empêchement faible, lorsque l'infection atteignit son maximum.

Levaditi et Yamanouchi, à la même époque, avaient jugé intéressant de rechercher comment le sérum et le liquide céphalo-rachidien des sujets atteints de *maladie du sommeil* se comportent vis-à-vis de la réaction de Wassermann. Ils montrèrent que le liquide cérébro-spinal d'un sujet atteint de trypanosomose humaine et guéri au moment de l'expérience, examiné par la méthode de déviation du complément, avait donné un résultat négatif. Puis ils eurent l'occasion d'étudier à nouveau le sérum et le liquide céphalo-rachidien de trois autres malades soignés à l'hôpital Pasteur.

Chez le premier, ne présentant plus de trypanosomes dans le sang et le liquide depuis plus d'un an, l'hémolyse fut complète avec le sérum et avec le liquide. Chez le second où on ne décelait plus de parasites depuis une dizaine de mois, l'hémolyse fut légèrement empêchée avec le sérum et complète avec le liquide. Enfin chez le troisième, où les trypanosomes étaient disparus depuis un an, l'hémolyse fut complète. L'al-

bumo-diagnostic fut négatif pour ce qui concerne les liquides cérébro-spinaux. En somme dans 4 cas de maladie du sommeil guéris ou en voie de guérison, ni le sérum, ni le liquide méningé ne donnèrent une réaction positive nette.

Ces auteurs firent remarquer qu'on ne pouvait invoquer ces résultats contre l'opinion de Landsteiner et de ses collaborateurs, d'après laquelle les trypanosomoses devraient être rapprochées de la syphilis au point de vue de la déviation du complément.

Landsteiner, Muller et Poetzl avaient signalé, dans leurs recherches sur les lapins infectés par le trypanosoma gambiense, que le sérum des lapins témoins pouvait quelquefois jouir de la même propriété antihémolytique que celui des lapins inoculés. Sur 12 de ces animaux, 2 avaient donné un empêchement presque complet, 3 un empêchement faible de l'hémolyse.

Levaditi et Yamanouchi répétèrent ces recherches et furent frappés du fait que, presque tous les lapins neufs soumis à l'expérience possédaient un sérum qui, en présence de l'extrait de foie, donnait le phénomène de Bordet-Gengou de la façon la plus nette (Blumenthal et Fleischmann signalèrent le même fait). En effet à des doses de 0 cmc. 05 à 0 cmc. 50, ce sérum empêchait l'hémolyse (0,2 d'extrait hépatique — 0,05 de complément — 0,1 d'ambocepteur au dixième). Ils diluèrent alors le sérum au dixième et constatèrent que, dans un bon nombre de cas, l'infection trypanosomique (*Trypanosoma equiperdum : dourine. Trypan. Brucei ; nagana*) produisait effectivement une augmentation dans le pou-

voir empêchant du sérum vis-à-vis de l'hémolyse, plus appréciable qu'avec le sérum témoin, mais moins manifeste que lorsqu'on expérimente avec le sérum de syphilitiques. C'est ainsi que chez 2 lapins *dourinés* et 2 *naganés* le pouvoir empêchant du sérum infecté, égalait celui du sérum témoin, et que chez 7 lapins naganés, le pouvoir empêchant du sérum infecté surpassait celui de l'autre.

Les auteurs en concluèrent que, conformément aux données de Landsteiner et de ses collaborateurs, les trypanosomoses chroniques provoquent chez le lapin une augmentation assez manifeste du pouvoir antihémolytique du sérum. Toutefois et quel que soit le degré de l'infection, les différences entre le sérum des animaux infectés et celui des témoins n'égalent jamais celles que l'on constate entre le sérum de l'homme syphilitique et celui des individus sains. Cela tient probablement au fait que, déjà le sérum des lapins neufs donne en présence des lipoïdes du foie et à des doses relativement faibles, le phénomène de Wassermann de la façon la plus nette. Ce sérum étant de beaucoup plus riche que le sérum humain, en principes ayant une affinité marquée pour ces lipoïdes, on conçoit que l'augmentation de ces principes soit plus facilement appréciable chez l'homme syphilisé que chez le lapin trypanosomé.

Etant donnée l'affinité qui existe entre la syphilis et les *spirilloses* animales, étant donnés les résultats précédents, il était tout indiqué d'appliquer le procédé de Wassermann à l'étude des propriétés du sérum des ani-

maux infectés par le *spirochète de la tick-fever ou fièvre récurrente africaine (Spirochæta Duttoni)* et par le *Spirillum Gallinarum*.

Levaditi et Yamanouchi ont expérimenté avec le rat, le macacus cynomolgus, et la poule, en se servant d'animaux sacrifiés en pleine infection ou après la rechute, au moment où le sérum contenait une grande quantité d'anticorps.

L'expérience fut disposée comme pour le séro-diagnostic de la syphilis.

Ici, comme plus haut avec le lapin, ils ont constaté que certains sérums neufs (rat, singe) donnent de la façon la plus nette la réaction de Wassermann ; de sorte que, pour révéler des différences entre ces sérums neufs et ceux des animaux atteints de spirochétoses, ils ont dû recourir à des dilutions au dixième. Or, malgré ces variations, et quoique les sérums fussent très riches en anticorps, ils n'ont jamais réussi à mettre en évidence une augmentation nette du pouvoir empêchant du sérum dans les spiriiloses expérimentales.

Récemment Levaditi et Nattan-Larrier ont poursuivi ces expériences et ont recherché si d'autres maladies à protozoaires, et en particulier celles causées par les parasites intra-globulaires, se comportent au point de vue de la réaction de Wassermann comme les trypanosomoses (1).

C'est ainsi qu'ils ont étudié la *piroplasmose canine*

1. Il serait intéressant de rechercher la réaction chez les paludiques en accès.

(Piroplasma canis ou Leishmania) en se servant d'un virus qui, inoculé dans le péritoine de jeunes chiens, provoque une infection sanguine mortelle s'accompagnant d'hémoglobinhémie et hémoglobinurie vers la fin de l'infection qui dure d'habitude une huitaine de jours. Chez les 5 animaux sacrifiés vers la fin de l'infection (4, 5, 6 et 8 jours) et présentant de nombreux piroplasmes dans leurs hématies, le sérum s'est montré capable de provoquer, quoique faiblement, la fixation du complément en présence d'un extrait hépatique riche en lipoïdes. Le sérum des chiens normaux pris comme témoins a été tout à fait inactif.

En outre, ils ont recherché les variations de la richesse en complément hémolytique du sérum des animaux infectés, conformément à ce qui avait été observé par Hartoch et Yakimoff chez les cobayes inoculés avec le trypanosome du nagana (Trypan. Brucei), de la dourine (Trypan. équiperdum), et du surra (Trypan. Evansi).

Ils ont constaté que, dans un certain nombre de cas, et surtout chez les chiens très infectés, la teneur était sensiblement inférieure à celle des sérums témoins.

En résumé les trypanosomoses provoquent des modifications du sérum, appréciables par le séro-diagnostic de Wassermann. Par suite des changements dans sa constitution, ce sérum devient facilement précipitable par les extraits d'organes riches en lipoïdes et fixe le complément dès qu'il se trouve en présence de ces lipoïdes.

Il ne s'agit donc pas d'une réaction due à un anticorps et à un antigène spécifiques, mais d'un simple phéno-

mène de précipitation exagérée, identique à celui que l'on trouve dans la syphilis.

La réaction de Wassermann devient donc une méthode qui sert à diagnostiquer non une seule maladie : la syphilis, mais tout un groupe d'affections qui se rapprochent de cette dernière par leur agent pathogène ; c'est une réaction des *protozoaires flagellés*.

Cette constatation est-elle faite pour enlever au sérodiagnostic de la syphilis son intérêt ? La plupart des auteurs ne le pensent pas.

Si toutes ces maladies ont un lien de parenté de par leur agent étiologique, elles sont bien différentes, au point de vue clinique, de la syphilis, si ce n'est le pian. De plus l'absence ou la rareté de trypanosomoses dans nos contrées tempérées, rend impossible la confusion avec la vérole, de sorte que la réaction de Wassermann peut conserver de sa valeur pratique.

Étiologie de la paralysie générale et syphilis expérimentale :

Réaction de Wassermann

Aucune question de la pathologie mentale n'a été plus discutée que celle qui concerne les rapports de la syphilis et de la paralysie générale.

Malgré les innombrables travaux effectués à ce sujet, malgré les nombreuses statistiques et les minutieuses enquêtes entreprises en ce sens, cette importante question est encore actuellement sans avoir obtenu une solution définitive. Les auteurs continuent à avoir des opinions très diverses, et maintenant, comme auparavant, à l'occasion des discussions soutenues aux différents congrès, aux différentes sociétés médicales, on retrouve les mêmes groupes opposés parmi les neurologistes, pychiatres et syphiligraphes. Les uns considèrent la syphilis comme le facteur causal effectif de la paralysie générale. Parmi ceux-ci, Fournier, un des premiers, s'est efforcé de démontrer, par des faits et des statistiques qui paraissent indiscutables, que la maladie de Bayle reconnaît comme origine une infection syphilitique ayant évolué plus ou moins longtemps avant l'éclosion des phénomènes cérébraux et somatiques (Fréquence extrême des antécédents de syphilis chez les paralytiques

généraux ; nombre considérable de syphilis aboutissant à la paralysie générale ; absence de paralysie générale chez les syphilitiques traités sérieusement ; rareté de la paralysie générale chez les religieux ; fréquence plus considérable d'antécédents syphilitiques chez les paralytiques généraux que chez les autres aliénés ; association de paralysie générale et de tabes dont l'origine syphilitique n'est plus discutée, témoignant d'une communauté d'origine entre les deux maladies ; existence incontestable d'une paralysie générale juvénile issue de l'hérédo-syphilis ; de paralysies générales conjugales, familiales, professionnelles.)

Erb en Allemagne, Régis en France, ont confirmé les recherches de Fournier et d'innombrables publications sont venues dans la suite à l'appui de la thèse de l'origine spécifique de la méningo-encéphalite chronique.

Toutefois et malgré le pouvoir convainquant de ceux qui ont établi cette thèse, quelques voix, et non des moins autorisées, se sont élevées pour la combattre, et l'on se souvient à ce sujet des séances de l'Académie de médecine de février 1905.

On a discuté la valeur des statistiques publiées par Fournier et Régis ; on a insisté sur la divergence frappante qui existe dans certaines contrées entre la fréquence de la vérole et de la paralysie générale ; on a invoqué l'inefficacité du traitement mercuriel chez les paralytiques généraux ; on s'est basé sur le fait que les syphilitiques ne deviennent pas tous paralytiques et qu'il est possible de reconnaître une paralysie générale alcoolique, saturnine, traumatique. Ces objections mon-

trent que toute théorie étiologique basée exclusivement sur des statistiques et qui ne s'appuie pas sur des recherches microbiologiques et expérimentales peut être battue en brèche.

Deux arguments cependant, d'une valeur un peu moins contestable, ont été invoqués, l'un en faveur, l'autre contre le rôle étiologique de la vérole dans la paralysie générale. On a observé quelques observations de paralysie générale ayant contracté une syphilis typique, caractérisée par un accident primaire suivi de manifestations secondaires (Christian, Kiernan, Lagrange, Bucelski). Elles ont été citées par G. Ballet et Rogues de Fursac dans leur article du *Traité de médecine* de Bouchard et Brissaud. Ces auteurs attribuent une grande valeur démonstrative à ces observations car, d'après eux, elles constituent une objection qui « si elle s'appuyait sur un nombre considérable de faits, aurait une importance capitale et derrière laquelle les adversaires de la théorie syphilitique pourraient se maintenir inexpugnables ». Ils ajoutent que « ces observations sont rares, ce qui étonne si l'on songe combien les paralytiques généraux entraînés par leurs tendances érotiques s'abandonnent à tous les excès et se trouvent exposés à l'infection syphilitique ». Est-ce bien un argument décisif contre la théorie de la nature spécifique de la maladie de Bayle ? L'immunité syphilitique ne peut-elle pas fléchir et disparaître à un moment donné ? Il est permis de le supposer depuis que l'expérimentation sur le singe montre que cette immunité post-syphilitique offre des oscillations suivant l'âge de l'infection et aussi suivant

le mode d'inoculation du virus. On en a la preuve dans certaines expériences de Neisser qui, chez des simiens ayant eu longtemps auparavant un accident primaire et qui étaient apparemment guéris et même immunisés, réussit à produire une nouvelle infection localisée. De leur côté, Finger et Landsteiner ont établi, dans quelques recherches faites sur l'homme, que, même au cours de la période tertiaire, alors qu'il y a des manifestations typiques telles que des gommes et des ulcères, il est encore possible d'inoculer la vérole. Rien d'étonnant alors, que si quelques malades anciennement vérolés et atteints de manifestations cérébrales, aient acquis une deuxième fois la syphilis, puisqu'ils ont pu perdre leur ancienne immunité.

Le second argument plaidait en faveur de la thèse de Fournier ; c'est celui fourni par les expériences deKrafft-Ebing faites sur l'homme et communiquées au Congrès international de médecine de Moscou (1897). Krafft-Ebing avait inoculé la syphilis à 8 paralytiques généraux chez lesquels il avait été impossible de découvrir des antécédents spécifiques. Or aucun des inoculés n'acquit la syphilis, ce qui tend à prouver que, malgré la négation de toute infection antérieure, ces paralytiques généraux étaient immunisés à l'égard du tréponème. Il est vrai qu'à ces expériences on pourrait objecter que, faute de témoins, on ne pouvait garantir l'activité du virus employé par Krafft-Ebing.

Depuis l'époque où ces recherches furent entreprises la syphiligraphie s'est enrichie de la découverte du Treponema pallidum.

Lorsque, grâce à la méthode des frottis et surtout au procédé de coloration argentique des coupes (Levaditi et Mac Intosh) on est arrivé à mettre facilement en évidence le tréponème dans les diverses manifestations de la syphilis acquise et héréditaire, on a pensé que rien ne serait plus facile que la découverte de ce micro organisme dans les altérations méningo-encéphaliques.

Trouver le spirochète dans les lésions vasculaires et méningées de la paralysie générale, quel argument désisif en faveur de l'étiologie spécifique de cette affection ! Malheureusement, dès les premières tentatives, on s'est aperçu que tous les efforts devaient rester inutiles, et que, s'il était facile de découvrir la présence du tréponème dans les accidents primaires et secondaires, nulle trace de ce micro-organisme ne pouvait être décelée dans les altérations cortico-méningées et vasculaires de la maladie de Bayle (Marie et Levaditi, Marinesco, Queyrat et Feuillée, Manouelian, Sicard et Levi) Simmonds et d'autre part Ravaut et Ponselle, il est vrai, ont cru avoir découvert le spirochète dans le cerveau, la moelle épinière et les méninges d'hérédo-syphilitiques.

Leurs conclusions ont été battues en brèche par Nageotte qui ne voit dans les prétendus spirochètes que des fibrilles nerveuses. Il pourrait d'ailleurs n'être pas impossible que le spirochète n'existe pas dans les lésions méningo-encéphaliques, et qu'ainsi la paralysie générale, de même du tabes, ne soient que des affections du système nerveux dues à l'influence exercée sur le système, non pas par les spirochètes eux-mêmes, mais par quelque produit toxique élaboré par ces parasites.

Le microbe localisé dans certains organes, élaborerait des toxines, lesquelles agiraient sur le système nerveux central, en suivant le trajet des nerfs, à l'exemple de la toxine tétanique et du virus rabique. A ce propos on pourrait citer l'opinion de Ehrmann d'après laquelle, non pas les produits sécrétés par le tréponème, mais le microbe lui-même, serait capable de cheminer le long des filaments nerveux, comme paraît le prouver l'existence de ce microbe dans les nerfs inclus dans le syphilome primaire.

Ce n'est là qu'une simple supposition ne reposant sur aucun fait rigoureusement démontré. Faute de cultures de tréponèmes, on ne sait rien de ce qui concerne les produits de sécrétion de ce micro-organisme. D'un autre côté l'expérimentation n'a pas contribué d'une façon sensible à élucider le problème des relations entre la syphilis et les affections nerveuses, parasyphilitiques. Metchnikoff et Roux ont bien vu chez le chimpanzé syphilisé et dans deux cas à évolution grave, en même temps que les premières manifestations secondaires, l'apparition d'une parésie des membres postérieurs ayant abouti à une paraplégie avec exagération des réflexes, mais ces troubles fonctionnels qui guérirent au bout de quelques semaines ne seraient aucunement en analogie avec le tabes et ne rappelleraient que l'aspect d'une simple myélite spécifique transitoire.

Une seule expérience réalisée par Landsteiner, à Vienne, semble fournir quelques renseignements sur la nature spécifique de la paralysie générale et sur la présence du virus actif dans le cerveau des paralytiques

généraux. Ce savant a eu la possibilité d'inoculer à un singe macaque, par le procédé des poches sous-épidermiques, de la matière cérébrale et des fragments de méninges provenant d'un paralytique nécropsié quelques heures après la mort. L'inoculation fut suivie de l'apparition d'un accident primaire, fugace, peu caractéristique, mais qui put être transmis en série sur deux autres animaux de la même espèce.

Cette recherche unique tend à démontrer qu'au moins, dans quelques cas de maladie de Bayle, le microbe de la vérole peut exister à l'état vivant et virulent dans le cerveau et les méninges, et que cette maladie pourrait être non seulement due à une intoxication nerveuse provoquée par les toxines du tréponème, mais aussi à une infection syphilitiques directe de l'encéphale.

Ajoutons que malgré de nombreuses tentatives, il a été impossible de découvrir le tréponème dans le liquide céphalo-rachidien des paralytiques généraux. Ce liquide est d'ailleurs dépourvu de virulence pour les races simiennes qui offrent une réceptivité presque absolue pour la syphilis. On n'a décelé jusqu'à présent le spirochète que dans le liquide cérébro-spinal des nouveau-nés hérédo-syphilitiques, une seule fois dans celui d'un spécifique secondaire, et une fois dans celui d'un hémiplégique syphilitique précoce (Gaucher et Merle). Dans la vérole acquise comme dans la paralysie générale et le tabes d'ailleurs, ce liquide ne semble pas renfermer le virus spécifique actif.

C'est ce qui résulte du moins des recherches expérimentales de Ravaut et Thibierge, lesquels ont inoculé

sans succès, au bord palpébral de macacus rhésus, le liquide céphalo-rachidien de cinq malades atteints de spécificité secondaire et héréditaire.

Seul Hoffmann aurait réussi à conférer un chancre typique à un singe, après lui avoir scarifié la peau avec le même liquide, recueilli chez un sujet présentant des syphilides papuleuses confluentes.

En résumé l'application de la méthode expérimentale à l'étude de la syphilis et la découverte du tréponème n'ont pas, jusqu'à présent du moins, contribué à élucider le problème des relations qui unissent la paralysie générale à la syphilis. La séro-réaction de Wassermann est-elle à son tour capable de jeter plus de lumière dans la question et de la trancher définitivement ? Nous allons exposer les résultats que les différents expérimentateurs ont obtenu à ce sujet.

Dès le début, Wassermann et Plaut, avaient entrepris une série d'expériences se rapportant à 41 cas de paralysie générale, pris à la clinique du professeur Kraepelin et dans les asiles de Daldorf et Herzberge. 32 cas (liquide céphalo-rachidien) avaient été positifs (77,9 o/o). Les liquides cérébro-spinaux de 22 sujets pris comme témoins avaient été tous négatifs (personnes normales, ou indemnes de syphilis et d'affections méningées, méningites cérébro-spinales).

De leurs examens ils avaient cru pouvoir conclure qu'il existait des anticorps dans le liquide céphalo-rachidien chez le plus grand nombre des cas de paralysie générale examinés par eux, c'est-à-dire que ces malades avaient eu jadis la syphilis ou l'avaient encore, avec

cette restriction qu'il serait prématuré d'en déduire que la paralysie se rattache directement à la syphilis ; il faudrait en effet chercher, disaient-ils, avant d'être affirmatif, la façon dont se comportent les liquides céphalo-rachidiens des personnes qui ont été autrefois vérolées mais qui ne présentent aucun signe de paralysie générale et de tabes. Il faudrait également chercher à établir s'il n'existe pas seulement dans le liquide céphalo-rachidien des anticorps syphilitiques mais aussi des antigènes de la même nature ; et c'est pour cela qu'ils avaient examiné les liquides cérébro-spinaux de trois paralytiques généraux mis en présence du sérum de singes syphilisés et du sérum de sujets syphilitiques contenant une forte proportion d'anticorps. Les résultats avaient été négatifs, d'où cette remarque des expérimentateurs que, dans le liquide céphalo-rachidien des paralytiques généraux, il serait plus facile de déceler des anticorps que des antigènes.

Considérant le problème expérimental sous un autre point de vue, Wassermann et Plaut avaient essayé d'éclaircir le rapport causal qui peut exister entre la syphilis et la paralysie générale. Il s'agissait, d'après eux, de déterminer comparativement la présence et la quantité d'anticorps dans le sérum et le liquide céphalo-rachidien d'un même malade.

Le liquide étant d'une composition différente de celle du sérum sanguin et ne contenant que d'une façon très minime des produits de filtration de ce sérum, si on arrivait à déceler dans le liquide une quantité plus grande d'anticorps, il serait permis d'en conclure que le

système nerveux central produit d'une façon active de ces anticorps, et par là-même, qu'il a été ou qu'il est encore le siège d'une affection syphilitique (Wassermann et Citron ont montré que l'accumulation locale d'anticorps permet d'en déduire le lieu de l'infection). Wassermann et Plaut n'avaient pu examiner parallèlement que trois sérums et liquides de paralysie générale. Dans 2 cas la quantité d'anticorps avait été plus grande dans le liquide céphalo-rachidien.

Neisser, Bruck et Schucht avaient découvert des anticorps syphilitiques dans le liquide céphalo-rachidien de quatre paralytiques généraux sur 8 (50 o/o.)

La recherche des antigènes par ces mêmes auteurs n'avait donné qu'un résultat peu satisfaisant.

Dans un travail paru plus tard, Plaut avait rapporté les conclusions de nombreux examens faits à Munich, examens qui confirmaient les précédents faits en collaboration de Wassermann. Ses statistiques comportaient 41 résultats positifs sur 54 liquides céphalo-rachidiens de paralytiques généraux (75,9 o/o), 8 cas douteux et 5 négatifs et 19 résultats positifs sur 20 sérums pris parmi les mêmes malades (95 o/o).

Dans tous ces cas, selon Plaut, que la syphilis ait été traitée ou non, la quantité des anticorps ne s'en trouvait pas influencée; de même la gravité de l'état paralytique ne semblait pas avoir d'influence sur la production des anticorps : il y avait des réactions positives dans des cas de paralysie générale au début et des réactions négatives disséminées à toutes les périodes de l'affection. Dans

plusieurs cas, il n'y avait pas eu recrudescence de la quantité d'anticorps après les ictus. Aucun parallélisme ne pouvait être établi entre la quantité d'albumine, de lymphocytes, d'anticorps contenus dans le liquide céphalo-rachidien. Le contenu des liquides en anticorps dépassait, dans certains cas, celui des sérums correspondants ; mais étant donné que, dans d'autres cas, la réaction était faible et même négative avec le liquide et nettement positive avec le sérum, Plaut recommandait de ne jamais, dans aucun cas, se passer de l'examen du sérum.

A propos des constatations précédentes, il s'était posé la question de savoir si les anticorps passent du sang dans le liquide et ensuite du liquide dans le sang.

Se basant sur des observations malheureusement trop peu nombreuses il pensait qu'on peut toutefois affirmer que les anticorps passent en quantité très minime de la circulation générale dans la cavité sous-arachnoïdienne. Pour appuyer le bien fondé de son opinion à ce sujet il rapportait que c'est un point qu'avaient déjà démontré et Widal et Sicard qui recherchant l'agglutinine dans le liquide de typhiques n'avaient pu les y déceler alors que leur sérum en contenait en quantité même très élevée et Lewandowsky et Bickel qui, dans un cas de tuberculose n'avaient pu trouver d'anticorps tuberculeux dans le liquide alors qu'ils existaient dans le sang. Il rapportait que c'est cette même imperméabilité qu'avaient déjà fait connaître et Gilbert et Castaigne en montrant que sur 18 ictériques avec symptômes nerveux, dans 5 cas seulement il y avait eu liquide

céphalo-rachidien jaunâtre avec réaction de Gmelin et Petenkoffer, et Jacob et Blumenthal, Ramson, en prouvant que le poison tétanique injecté sous la peau d'animaux ne passait pas dans leur liquide.

Il rapportait que Lewandowski de son côté, qui avait injecté dans la voie sanguine du ferrocyanure de potassium n'en avait jamais trouvé trace dans le liquide cérébro-spinal ; c'est une seule fois seulement qu'il avait pu y déceler la strychnine qu'il avait injecté hypodermiquement à un mouton à très forte dose. Il rapportait enfin que Widal et Sicard dans le liquide céphalo-rachidien de tabétiques et de paralytiques à qui ils avaient donné jusqu'à 12 grammes d'iodure par jour n'avaient jamais trouvé trace de ce sel.

Les substances contenues dans le liquide céphalo-rachidien passent-elles facilement dans la circulation générale ? Les anticorps peuvent-ils pénétrer du liquide dans le sang ?

Plaut rappelait que Sicard, Lewandowsky avaient constaté, chez les chiens auxquels ils injectaient dans la cavité sous-arachnoïdienne du bleu de méthylène ou de l'iodure, que ces matières passent quelque temps après dans l'urine. Il rappelait que Jacob et Blumenthal avaient vu apparaître très vite dans le sang la toxine tétanique introduite dans la cavité méningée.

De ces observations il concluait que, lorsque des substances pathologiques se montrent en quantité notable dans le liquide cérébro-spinal, il est impossible que la plus grande partie de ces substances provienne du

sérum. Si certains liquides de paralytiques contiennent plus d'anticorps que le sérum correspondant, c'est qu'il y a eu production active de ces anticorps dans le système nerveux et non filtration de ces anticorps du sérum dans le liquide. Par contre il serait plus probable que les anti-matières qui circulent dans le sang proviennent du liquide.

En France, lorsqu'avaient été connues les publications des auteurs allemands, Marie et Levaditi avaient repris l'étude de la question. Ils avaient consigné les résultats obtenus dans une série de notes communiquées à la Société de biologie et à la Société médicale des hôpitaux. Dans un mémoire publié dans les *Annales de l'Institut Pasteur*, ils avaient en outre apporté toute une série de recherches complémentaires qui leur avaient permis de formuler une opinion au sujet de la signification de la réaction.

Ils avaient appliqué la réaction de Wassermann à l'étude du liquide céphalo-rachidien de 39 paralytiques généraux de l'asile de Villejuif. 29 avaient donné une réaction positive, ce qui fournissait un pourcentage de 74,3 o/o inférieur à celui de Wassermann et Plaut (77,9 o/o et 75,9 o/o). Ils expliquaient cette différence par le fait qu'ils avaient soumis à l'examen des types les plus variés de la paralysie générale des formes légères comme des formes très avancées. Les malades avaient été divisés en trois catégories : dans un premier groupe avaient été rangés les cas atypiques, passibles du diagnostic de pseudo-paralysie générale et aussi des paralytiques avérés mais dont la maladie évoluait lentement,

présentant des rémissions suivies de rechutes. Dans le second groupe faisaient partie des paralytiques généraux avérés, plus avancés que les précédents mais qui étaient capables de travailler, ayant conservé une partie de leurs facultés.

Enfin appartenaient à la troisième catégorie des paralytiques pour la plupart gâteux et alités, certains ayant succombé peu après les recherches. Le pourcentage des réactions positives fait pour chacune de ces catégories prise à part était le suivant :

Première	catégorie :	10 cas ;	1 positif	= 10 o/o
Deuxième	— :	9 — ;	7 —	= 77 —
Troisième	— :	20 — ;	19 —	= 95 —

Ces chiffres prouvaient, d'après les expérimentateurs, l'existence d'une relation intime entre la fréquence des résultats positifs fournis par la réaction et l'état avancé de la paralysie générale. Or, comme dans le dispositif expérimental imaginé par Wassermann et Plaut, la réaction était l'indice de la présence d'anticorps syphilitiques dans le liquide céphalo-rachidien, cela revenait à dire, suivant les expressions de Marie et Levaditi, que « ces anticorps syphilitiques s'accumulent dans le liquide cérébro-spinal au fur et à mesure que le processus morbide de la paralysie générale avance et que s'aggravent les altérations encéphalo-méningées qui forment le substratum matériel de ce processus. » D'ailleurs l'examen du liquide céphalo-rachidien fait à deux reprises et à plusieurs mois d'intervalle chez les mêmes malades avait montré à Marie et Levaditi l'existence d'un accrois-

sement dans la richesse de ce liquide en principes actifs. Or, on constatait parallèlement une aggravation du syndrome paralytique chez ces individus.

Nous avons vu précédemment que Plaut n'avait pas pu constater le parallélisme qui peut exister entre l'intensité des troubles paralytiques et la fréquence des réactions positives obtenues avec le liquide céphalo-rachidien ; il avait constaté des liquides très actifs chez des paralytiques généraux atteints de troubles légers et des réactions absolument négatives chez des paralytiques généraux avancés.

Par l'examen du tableau dressé par Marie et Levaditi dans leur mémoire, on pouvait préciser jusqu'à quel point la présence dans le liquide céphalo-rachidien de substances capables d'empêcher l'hémolyse était en rapport avec les antécédents syphilitiques des paralytiques généraux. Parmi les 39 malades, 20 étaient sûrement syphilitiques, leur syphilis remontant à huit, quinze, vingt-trois ans en arrière ; le pourcentage des réactions positives chez ces 20 sujets se trouvait égal à 80 o/o. Le même pourcentage chez les paralytiques qui niaient avoir eu la syphilis était égal à 36 o/o.

D'ailleurs, suivant la remarque des expérimentateurs, ce fait que la recherche des anticorps ait donné des résultats positifs, quoique les malades aient formellement nié la syphilis, n'aurait su être invoqué comme un argument contre la spécificité de la réaction ; il faut reconnaître en effet que l'enquête clinique est assez souvent impuissante à renseigner d'une façon exacte sur les

antécédents des malades, surtout chez les paralytiques, étant donné leur état mental.

Il nous faut faire remarquer que, à l'aide de ces cas positifs où l'on n'a aucun renseignement sur la syphilis, on aurait pu objecter que les auteurs se basaient sur la réaction de Wassermann pour affirmer qu'un cas de paralysie générale, d'étiologie inconnue, est d'origine syphilitique, quoiqu'on ignorât absolument tout antécédent syphilitique chez le malade, quant au contraire il fallait prouver que la réaction était bien spécifique et ne pas l'admettre *a priori*.

Cette objection tombe devant les nombreux résultats négatifs obtenus dans les diverses maladies nerveuses et états psychopathiques et démentiels, où la syphilis peut être sûrement écartée comme facteur causal et devant les résultats positifs nets obtenus au cours d'affections où la syphilis jouait d'une façon indéniable, si ce n'est le seul, du moins le principal rôle étiologique. Dans un cas de paralysie générale indiscutable, une réaction positive est donc d'une grande valeur étiologique, même malgré les négations du porteur.

Mais un point qui avait attiré l'attention de Marie et Levaditi, c'était de savoir si la méthode de Wassermann pouvait servir à faciliter le diagnostic différentiel de paralysie générale (surtout au début), dans les cas où la clinique n'aurait pas à sa disposition des données suffisantes pour assurer ce diagnostic avec certitude. Ils avaient répondu par la négative ; en effet lorsque le clinicien se trouve embarrassé pour formuler un diagnostic sûr, la méthode des anticorps fait défaut ; ce n'est que

dans la paralysie générale avancée et confirmée, alors que les causes d'erreur sont plus faciles à éviter, que les résultats deviennent franchement affirmatifs. Cela n'enlevait nullement aux constatations de Wassermann et Plaut leur intérêt théorique.

Un des problèmes qui se posait était celui des conditions qui président à l'apparition des principes spécifiques découverts par les observateurs allemands dans le liquide céphalo-rachidien.

Il fallait certes, d'après les constatations précédentes, accorder un rôle prépondérant à l'infection par le treponema pallidum dans la genèse de ces principes spécifiques ; mais la syphilis suffisait-elle à elle seule pour provoquer la pénétration des anticorps spécifiques dans le liquide cérébro-spinal ? Marie et Levaditi ne le pensaient pas, et voici pourquoi : parmi leurs malades pris comme témoins, il s'en trouvait deux qui étaient sûrement des syphilitiques ; or le liquide de ces deux malades atteints, l'un de délire de persécution, l'autre de démence précoce, s'était totalement montré dépourvu d'anticorps. Cela démontrait que la syphilis seule est impuissante à faire apparaître dans le liquide céphalo-rachidien les substances spécifiques.

Devant cette constatation, les auteurs étaient portés à faire intervenir dans le processus en question, d'autres facteurs en plus de l'infection syphilitique et en particulier l'existence d'une lésion avancée, syphilitique, des centres nerveux intéressant le cortex et les méninges (deux lésions cérébrales syphilitiques en foyer limité n'avaient pu fournir de réaction positive). Ils avaient vu

en effet que le plus grand nombre des réactions positives avait été fourni par les malades les plus éprouvés par les lésions de méningo-encéphalite chronique. En présence de ces faits ils avaient admis que « la production des principes spécifiques contenus dans le liquide cérébro-spinal des paralytiques doit être assuré par les éléments cellulaires (lymphocytes) qui prennent part à l'inflammation cortico-méningée qui caractérise la maladie de Bayle. »

Les résultats annoncés par Morgenroth et Stertz se chiffraient ainsi : sur 8 cas de paralysie générale, il y avait eu 8 fois réaction positive (100 0/0). Il est à noter que dans un seul de ces 8 cas l'intervention d'une infection syphilitique antécédente avait été établie par les renseignements recueillis sur le passé des malades.

Dans diverses communications à la Société de médecine berlinoise, au Congrès d'hygiène, Citron n'avait cité, sur un grand nombre d'examens que 3 cas positifs obtenus avec 3 sérums et 3 liquides de paralytiques généraux (100 0/0).

Wassermann et Meier avaient repris les essais de séro-diagnostic dans 7 cas de paralysie générale classique. Dans 5 cas l'examen avait porté sur le sérum des malades et dans 2 cas sur le liquide céphalo-rachidien. Ils avaient obtenu 7 fois une réaction positive (100 0/0).

Dans la séance du 20 décembre 1907, Armand-Delille avait communiqué à la Société médicale des hôpitaux la statistique suivante se rapportant aux résultats fournis par l'épreuve du séro-diagnostic. Sur 12 cas de paralysie générale typique la réaction avait été

positive 12 fois (100 o/o), un cas de paralysie générale avec tabes avait donné un résultat positif.

Marie et Levaditi depuis les publications de leurs premières recherches avaient, en collaboration de Yamanouchi continué leurs expériences. Ils avaient eu soin d'examiner chez le même malade et au même moment le sérum et le liquide céphalo-rachidien afin de préciser s'il y avait un rapport quelconque entre les propriétés du sérum et celles du liquide. Voici les résultats qu'ils avaient enregistré :

Liquide céphalo-rachidien. — Ils avaient examiné 30 paralytiques généraux à différents stades de l'affection ; 2 seulement avaient donné une réaction négative. La réaction était donc ici positive dans 93 o/o des cas. Ils avaient renouvelé les examens en séries successives chez quelques-uns, et les réactions négatives ou faibles, à un moment donné, étaient devenues positives et plus nettes dans la suite, ce qui avait coïncidé le plus souvent avec une aggravation des symptômes cérébraux et de l'état général.

Sérum. — Ils avaient fait le séro-diagnostic chez 27 de leurs paralytiques généraux et n'avaient obtenu que 16 résultats positifs (59 o/o).

Les auteurs en avaient conclu qu'un sujet peut donc avoir un liquide très actif et cependant son sérum ne peut pas donner de réaction ou en donner une très faible. Il en résultait que pour le diagnostic de la paralysie générale l'emploi du liquide cérébro-spinal était de beaucoup préférable à celui du sérem. Il en ressortait également que l'apparition des principes chimiques qui

provoquent la réaction, s'opère de façon indépendante dans le sérum et le liquide céphalo-rachidien. Quels rapports pouvait-on établir dans ces circonstances entre la syphilis et les résultats fournis par l'examen du sérum.

Marie, Levaditi et Yamanouchi pouvaient affirmer que 13 des sujets examinés avaient eu la syphilis plusieurs années auparavant ; or sur ces 13 cas, 8 seulement avaient donné la *séro*-réaction nettement positive. Dans les manifestations de la syphilis en évolution, la *séro*-réaction étant presque toujours positive, on devait conclure de là, que, l'apparition de signes de méningite métasyphilitique peut coïncider avec la perte de la *séro*-réaction ; ce qui montrait une fois de plus l'indépendance qui existe entre le sérum et le liquide céphalo-rachidien.

Cependant en certains des cas il semblait y avoir une sorte de concordance complémentaire en la disparition ou l'atténuation de la *séro*-réaction et l'apparition ou l'accentuation de la *lumbo*-réaction.

Marie, Levaditi et Yamanouchi avaient en plus pratiqué l'examen du sérum et du liquide céphalo-rachidien de 6 malades atteints de lésions localisées de l'encéphale (hémiplégies) dont 2 avaient des antécédents syphilitiques sûrs. La réaction avait été une seule fois positive pour le liquide spinal et trois fois manifeste pour le sérum ; parmi ces derniers étaient précisément les syphilitiques avérés. Le seul cas positif avec liquide céphalo-rachidien leur avait paru un cas de méningo-encépha-

lite incipiens combinée à une léson localisée. Il prouvait que le liquide peut donner exceptionnellement la réaction chez des sujets à lésions localisées, alors qu'il décèle en règle habituelle les lésions diffuses méningées. Les auteurs avaient examiné comme contrôle 11 sujets à manifestations autres que la paralysie générale (épilepsie, chorée, idiotie), un seul de ces cas avait fourni un liquide céphalo-rachidien légèrement actif. C'était un tuberculeux qui montrait des signes d'excitation cérébrale ; l'évolution ultérieure a montré qu'il s'agissait de méningo-encéphalite.

La statistique de Kroner comprenait 6 cas de paralysie générale dont 3 avec tabes. Quatre fois sur cinq la réaction avec le sérum avait été positive (80 o/o), une fois elle l'avait été avec un liquide céphalo-rachidien. Le sixième cas avec réaction négative (sérum) concernait un malade qui avait contracté la syphilis dix-huit années auparavant et qui avait été soumis deux fois à un traitement par frictions mercurielles.

Michaelis et Lesser avaient obtenu une *séro*-réaction positive dans 18 cas de paralysie générale sur 20 (90 o/o).

Lesser avait ajouté, dans une communication à la Société de médecine berlinoise, que, puisque le sérodiagnostic était aussi fréquent dans la paralysie générale et à la période de début du tabes que dans la syphilis, il fallait admettre que ces deux affections ne sont ni meta ni parasyphilitiques mais simplement et sûre-

ment syphilitiques et qu'il les considérait comme constituant la période quaternaire de la vérole.

Stertz ayant expérimenté sur le liquide céphalo-rachidien des paralytiques généraux de la clinique neuropsychiatrique de Breslau avait 95 o/o de résultats positifs (43 cas positifs sur 45).

Braun en avait 83,3 o/o (10 cas positifs sur 12).

Fœrster en avait 50 o/o avec le liquide céphalo-rachidien (5 cas positifs sur 10) et 100 o/o avec le sérum (4 cas positifs sur 4).

Edel à la séance du 11 mars 1908 de la Société de médecine berlinoise avait rapporté que la réaction de Wassermann avait une grande importance en psychiatrie, et cela, moins parce qu'elle s'était montrée positive dans 21 cas de tabes, que parce qu'elle avait permis d'établir le véritable diagnostic chez un artérioscléreux que l'on avait considéré à tort comme étant paralytique et chez qui le diagnostic avait été négatif.

A cette même séance, Fraenkel (Heiden) mentionnait qu'avec 14 sérums de paralysie générale il avait obtenu 11 résultats positifs (78,5 o/o) et que la présence d'anticorps pouvant s'obtenir indifféremment avec le sérum et le liquide, il avait employé le sérum.

Raviart, Breton, Petit, Gayet et Cannac de l'asile d'Armentières avaient étudié le liquide céphalo-rachidien de 72 paralytiques ; ils avaient eu 67 résultats positifs (93 o/o). Ils faisaient remarquer que, en étudiant la réaction aux diverses périodes de la paralysie générale, si sa date d'apparition est parfois tardive, elle n'est cependant pas commandée par l'évolution de la mala-

die ; il n'existe pas de relations entre cette date et l'état de désintégration de la cellule nerveuse.

Dans deux mémoires successifs, Plaut relatait des recherches complémentaires faites sur un plus grand nombre de paralytiques. Dans le premier, les paralytiques examinés par lui étaient cete fois au nombre de 116. Chez 100, la réaction se montra positive (86, 2 o/o chez 10 problématique et chez 6 négative ; dix d'entre eux avaient été soumis au traitement spécifique et pourtant il était évident que chez eux la quantité des anticorps était toute aussi grande que chez ceux qui n'avaient pas été traités. Parallèlement le sérum avait été examiné dans 70 cas ; dans 68 la réaction avait été positive (97, 1 o/o) et dans deux cas incertaine et négative. Enfin une série de recherches comparatives entre le sérum et le liquide céphalo-rachidien avaient montré à l'auteur que toutes les fois que la réaction du liquide apparaissait comme positive, elle se montrait telle avec le sérum et même plus forte ; lorsque, avec le liquide elle était problématique, avec le sérum elle se montrait positive, de sorte que, selon Plaut, on pouvait conclure que chez les paralytiques on trouve très souvent des anticorps dans le sérum sanguin.

Dans son second mémoire, Plaut relatait les expériences portant sur 153 cas de paralysie générale (107 H. et 46 F.).

Le liquide a été examiné en même temps que le sérum dans 131 cas, il a été examiné seul seize fois et le sérum seul 6 fois. Parmi les 147 liquides étudiés la

réaction a été positive cent trente-neuf fois (94,5 o/o), douteuse deux fois et négative six fois.

Marinesco récemment a communiqué ses recherches de séro-réaction dans la paralysie générale. Sur 35 cas le sérum lui a toujours donné une réaction positive, là où le liquide ne donnait pas de résultat probant. Il insiste sur ce fait que l'amélioration de la paralysie générale ne paraît pas avoir d'influence sur la réaction.

Mauriac qui a expérimenté la séro-réaction de Wassermann dans le laboratoire du professeur Féré de Bordeaux signale que cette réaction plaide en faveur de l'origine le plus souvent syphilitique de la paralysie générale. Vingt-cinq liquides céphalo-rachidiens lui ont fourni 20 résultats positifs (80 o/o). Il en fut de même de deux paralysies générales juvéniles qui réagirent positivement, pendant que vingt affections autres que la paralysie générale et le tabes ne donnèrent qu'un résultat négatif. Mauriac termine en disant qu'il n'existe aucune concordance entre les résultats donnés par le sérum et ceux donnés par le liquide céphalo-rachidien : en effet dans le sang des sujets atteints de paralysie générale il n'a trouvé d'anticorps que dans 25 o/o des cas.

Depuis près de deux ans, nous avons recherché chez les paralytiques les résultats que pouvait donner la séro-réaction de Wassermann. Dans le service du Dr Marie de Villejuif, nous avons continué la série des premières expériences qu'il avait entreprises avec M. Levaditi.

Dès le début de nos recherches, nous avons reponc-

tionné quelques-uns des malades qui avaient déjà été étudiés par Marie et Levaditi et dont mention avait été faite dans le tableau de leur mémoire des *Annales de l'Institut Pasteur* (1907).

Le total de nos expériences a porté sur 88 liquides céphalo-rachidiens et 75 sérums recueillis chez 90 paralytiques généraux. Nos malades ont été rangés en trois catégories suivant le degré de leur affection : 25 avaient une paralysie peu avancée, à évolution lente, entrecoupée quelquefois de rémissions ; 25 autres présentaient des troubles démentiels plus accusés ; enfin les 40 derniers étaient à la période ultime de la paralysie, la plupart gâteux et alités.

Dans le tableau suivant nous avons consigné tous les renseignements qui concernaient nos malades.

No	Age				Décès	Réaction Sér.	Réaction Liqu.	Lymp.	Album
1	39	P. G.	1re pér.			++	—	—	+
2	51	P. G.	—			+	—	+	+
3	43	P. G.	—			+	—	+	+
4	42	P. G.	—			—	—	—	+
5	41	P. G.	—	Paludisme, alcoolisme		+	+	+	+
6	54	P. G.	—		2 nov. 08.	—	+	+	+
7	47	P. G.	—			—	+	++	++
8	52	P. G.	—			++	+	+	+
9	49	P. G.	—	Syphylis à 21 ans.	16 juin 08.	+	—	+	+
10	39	P. G.	—			+	+	+	++
11	32	P. G.	—	Syphilis à 17 ans.		+ + +	++	++	++
12	53	P. G.	—		20 nov. 08.	++	+	++	++
13	40	P. G.?	—	En 1907 réact. nég. et faiblt. + dans la suite.		—	+	+	+
14	33	P. G.	—	Syph. à 20 ans. Tt sér.		+	—	+	+
15	53	P. G.	évol. lente	En 1907 réac. négat.	19 déc. 08.	—	+	+	+
16	45	P. G.	1re pér.			+	—		
17	47	P. G.	—	Syphilis à 32 ans.		+	—	+	+
18	55	P. G.	—			—	++		
19	26	P. G.	—	Syphilis à 21 ans.		+	++		
20	33	P. G.	—	Syphilis à 17 ans. Père mort. P. G. En 1907 réact. +		+	++	+	++
21	52	P. G.	—			+	—		
22	36	P. G.	—	Syphilis.		+	—	+	+
23	41	P. G.	—	En 1907 réac. nég.		+	+		+
24	18	P. G. Juv.	—	3 frères morts de convulsions ; Hér.-syph.	11 jan. 09.	++	+	++	++
25	36	P. G.	—			+	—	+	+
26	49	P. G.	2e pér.	En 1907 réac. négat.	3 mars 08.	—	++	++	++
27	40	P. G.	—			—	++	+	++
28	38	P. G.	—			—	+	++	+
29	40	P. G.	—	Syphilis à 22 ans. En 1907 réact. +		+	++	+	+
30	36	P. G.	—		8 oct. 08.	+	—	+	+
31	44	P. G.	—		24 oct. 08.	—	+++	++	++
32	36	P. G.	—	Syphilis à 25 ans.	10 oct. 08.	—	++	++	+
33	53	P. G.	—		16 jan 09.	—	++	++	++
34	50	P. G.	—		31 mars 08.	—	+	++	+
35	42	P. G.	—		15 sept. 08.	—	++	++	++
36	51	P. G.	—		17 oct. 08.	—	—	+	+
37	53	P. G.	—		4 déc. 08.	+	++	++	+
38	42	P. G.	—	Saturnisme.	22 oct. 08.	—	+++	+++	++
39	57	P. G.	2e pér.		8 nov. 08.	—	+	+	++
40	45	P. G.	—	Syphilis à 23 ans.	22 nov. 08.	+	++	++	++
41	33	P. G.	—	Syphilis. Saturnisme. En 1907 réact. négat.		+	++	++	++
42	33	P. G.	—		25 oct. 08.	—	+	++	++
43	33	P. G.	—			—	+	+	+
44	43	Pseudo P. G.	—	Syphilis à 18 ans. Saturnisme.		++	—	+	+
45	27	P. G.	—	Syphilis à 17 ans.	22 sept. 08.	+	+	+	+

N°	Age				Décès	Réaction Sér.	Réaction Liqu.	Lymp.	Album
46	30	P. G.	2e pér.	En 1907 réact. négat.	16 sep. 08.	—	+	+	+
47	39	P. G.			16 oct. 08.	—	+	++	++
48	40	P. G.			22 juil. 08.	—	+	++	+++
49	50	P. G.		Syphilis.	1er oct. 08.	—	+	++	++
50	44	P. G.			23 oct. 08.	+	—	+	+
51	28	P. G.	3e pér.	Alcoolisme, syphilis à 18 ans. En 1907 réac. négat. puis +.	8 août 08.	—	+++	++	++
52	41	P. G.		Syphilis à 21 ans.	13 fév. 08.	—	++	++	+
53	58	P. G.		Syphilis.	13 oct. 08.	+	+++	++	++
54	49	P. G.		Syphilis à 22 ans. Femme morte P. G. en 1906.		—	+++	++	++
55	38	P. G.		Syphilis à 23 ans.	7 jan. 09.	—	++	++	++
56	36	P. G.		Syphilis à 25 ans.			+	++	++
57	31	P. G.			13 août 08.	—	+	+	++
58	40	P. G.			1er août 08.		++	++	++
59	31	P. G.		Syphilis.	28 mai 08.	—	+	+	+
60	33	P. G.			28 août 08.		++	+	++
61	35	P. G.		Syphilis, alcoolisme.	8 avr. 08.	—	++	+	++
62	37	P. G.			26 avr. 08.		+++	++	++
63	28	P. G.			1er mai 08.	—	+++	++	++
64	51	P. G.		Syphilis à 40 ans.	1er avr. 08.	—	+	++	+
65	34	P. G.			9 déc. 08.	—	++	+	++
66	34	P. G.			27 avril 08.	—	—	+	+
67	37	P. G.		Syphilis à 28 ans.		—	+	++	++
68	—	P. G.		Femme du précédent.		+			
69	46	P. G.		Syphilis à 26 ans. 1re femme morte paralysée ; 2e tabétique.		—	+	++	++
70	41	P. G.			23 nov. 08.	—	—	+	+
71	32	P. G.		Syph. à 21 ans. Exost.	14 juin 08.		+	+	++
72	57	P. G.		Traitement Hg.	4 juil. 08.	—	—	+	+
73	38	P. G.			20 nov. 08.	—	++	++	++
74	34	P. G.		Syphilis à 20 ans.	9 sep. 08.	—	+	++	++
75	38	P. G.			27 août 08.		—	++	++
76	34	P. G.		En 1907 réact. +.			+++	++	+++
77	44	P. G.		Syphilis à 24 ans.		—	++	++	++
78	34	P. G.		Syphilis conjugale.	15 mai 08.		++	++	++
79	38	P. G.		Syphilis à 25 ans.	21 mars 08.	—	+++	+++	+++
80	42	P. G.		Syphilis à 22 ans.	2 nov. 08.	—	+	++	++
81	45	P. G.					+	+	+
82	48	P. G.			20 mai 08.		++	+	+
83	34	P. G.		Syphilis à 20 ans.	7 oct. 08.	—	+	+	+
84	40	P. G.			29 fév. 08.		++	++	++
85	48	P. G.		Alcoolisme.			+	+	++
86	28	P. G.					+	++	++
87	40	P. G.		Syphilis à 31 ans.	27 juil. 08.	+	++	+	++
88	51	P. G.					++	++	+++
89	F.		1re pér.	Syphilis conjugale		++			
90	H.		2e pér.	Syphilis conjugale.			++	++	++

Les trois catégories cliniques que nous avons délimitées (avec la restriction que le cadre que nous avons été obligé d'adopter n'offre pas des limites absolues) nous ont donné le résultat global suivant :

Avec les 25 premiers malades,

Le sérum a été positif 19 fois (76 o/o)
Le liquide — 14 fois (56 o/o)

Avec les 25 suivants.

Le sérum a été positif 8 fois (32 o/o)
Le liquide — 20 fois (80 o/o)

Avec les 40 derniers,

23 sérums ont été positifs 3 fois (13 o/o)
38 liquides — 34 fois (89,5 o/o)

Nos résultats, contradictoires avec ceux de Plaut, nous montrent que le liquide céphalo-rachidien des paralysies générales, beaucoup mieux que le sérum, est apte à donner la réaction de Wassermann. A la première période de la maladie, il est vrai, le pourcentage des réactions positives obtenues avec le sérum est supérieur à celui que fournit le liquide céphalo-rachidien. A cette époque de paralysie générale incipiens ou de formes à rémissions, les lésions qui caractérisent la maladie de Bayle ne sont pas encore suffisamment prononcées pour que les anticorps, « qui sont, comme nous l'avons déjà vu, des principes d'origine histogène et non bactériogène » (Levaditi) apparaissent dans le liquide cérébro-spinal. C'est cette époque qui forme pour ainsi dire transition entre la syphilis et la parasyphilis (quand du moins la paralysie générale est syphilitique). Nous voyons des cas où le sérum seul réagit positivement :

c'est la période ultime du tertiarisme. Pendant ce temps la méningo encéphalite commence à éclore ; les premiers signes cliniques en apparaissent ; la lymphocytose rachidienne décèle la réaction méningée ; mais la déviation du complément ne peut que plus rarement s'obtenir. Nous dirons même que la réaction *sérique* n'est que d'un intérêt secondaire puisqu'elle ne révèle qu'une infection syphilitique de la circulatlon générale ; c'est la réaction *lombaire* seule qui a de l'importance puisqu'elle met au jour, dans la cavité close et indépendante qui enveloppe les centres encéphalo-médullaires, la production des principes dérivés des altérations de ces centres.

Cependant si, quelque temps après, nous reponctionnions les mêmes malades, nous pouvons voir, ou bien la réaction positive sérique subsistant encore, s'accompagner cette fois d'une réaction positive du liquide, ou bien cette même réaction sanguine étant disparue, laisser le liquide réagir seul : la paralysie générale s'est accentuée, la parasyphilis est définitivement établie, l'infection syphilitique est sur le point de disparaître ou a disparu de la circulation générale (c'est dans ce cas que la réinfection syphilitique pourrait être possible).

Nous pouvons faire remarquer, dans notre statistique, de ces cas où le sérum seul est positif, d'autres où il est positif en même temps que le liquide, d'autres enfin où c'est le liquide qui seul réagit : c'est cette dernière alternative qui concerne presque tous les malades de la troisième période.

A mesure que l'état paralytique s'aggrave, la réaction devient de plus en plus positive avec le liquide céphalo-rachidien et ce sont les cas les plus avancés qui fournissent la plus forte déviation du complément. Certains auteurs même ont vu la production d'anticorps s'accroître par des poussées successives coïncidant avec des ictus apoplectiformes.

Nous affirmons que jamais nous n'avons remarqué de paralytiques posséder d'abord une réaction positive avec le liquide et la perdre pour en acquérir une positive avec le sérum : toutes les fois que le sérum a renfermé des anticorps, c'est qu'il les possédait avant que le liquide n'en ait. Cette constatation est en désaccord avec la conception de Plaut qui avait cru que les anticorps contenus dans le liquide passent ensuite dans le sang et peuvent y être décelés. Cette même constatation démontre l'indépendance du sang et du liquide sous-arachnoïdien.

Nous venons de voir que la réaction de Wassermann permet de saisir, pour ainsi dire, le passage de la syphilis à la parasyphilis ; nous insisterons sur ce point qui va nous servir pour la question du traitement mercuriel de la maladie de Bayle.

On sait que les partisans du traitement spécifique dans la paralysie générale sont rares aujourd'hui et que beaucoup de médecins pour en avoir fait l'essai restent incrédules. Le professeur Fournier lui-même, est convaincu que la parasyphilis n'est nullement influencée par mercure ; que peut faire en effet un traitement actif spécifique sur la sclérose cérébrale ; il n'y a plus d'ac-

tion curative, mais agit sur les éléments non paralysés de la façon la plus fâcheuse.

Il faudrait pour que cette thérapeutique réussisse, saisir le moment où les lésions encéphaliques sont à leur tout premier début et neutraliser l'infection sanguine qui apporte aux centres les produits d'élaboration de son virus.

C'est cette période critique que pourrait peut-être permettre d'apprécier la réaction de Wassermann. Lorsque la réaction comparée du sérum et du liquide spinal donnerait une prédominance en faveur des anticorps dans le sang, on pourrait encore tenter la médication spécifique ; elle donnerait ses meilleurs effets lorsque le séro-diagnostic seul serait positif et que l'encéphale et ses enveloppes ne seraient pas encore entrés en réaction, appréciable par le séro-diagnostic cherché avec le liquide spinal.

Lorsque le sang ne produirait plus d'anticorps, phénomène à vérifier par la négativité de la réaction et que les centres nerveux traduiraient leur désintégration commençante par la présence de lipoïdes dans le liquide cérébral, toute tentative de traitement deviendrait néfaste et donnerait un véritable coup de fouet au processus qui, de remittent deviendrait galopant.

C'est un point que nous ne faisons que signaler, n'ayant pu le mettre en pratique.

Sur nos 90 malades, nous avons trouvé des documents, concernant la syphilis ancienne, dans 36 cas sur lesquels, la date exacte de l'infection syphilitique nous a été donnée vingt-huit fois, une fois il s'agissait d'hé-

rédo-syphilis. Dans tous ces cas le séro-diagnostic a été positif soit avec le sérum, soit avec le liquide.

A la première période nous notons que le sérum a réagi positivement neuf fois et le liquide quatre fois (9 syphilis) ; à la deuxième période, le sérum cinq fois et le liquide six fois (8 syphilis) ; à la troisième période, le sérum trois fois et le liquide dix-neuf fois (19 syphilis). Mais les données fournies par l'anamnèse ne peuvent pas être considérées comme rigoureuses au point de vue étiologique ; la syphilis existait certainement chez nos malades dans beaucoup plus de cas ; il faut compter avec les sujets qui n'avouent pas volontiers leur tare ou qui l'oublient ; de plus ce sont en général des syphilis bénignes que les porteurs ont négligé de soigner ou qui sont passées inaperçues d'eux qui produisent la paralysie générale.

Est-ce à dire que toutes les paralysies générales sont syphilitique : non, certes.

Dans toutes les statistiques publiées, le taux des réactions positives n'atteint pas 100 0/0 ; et même si l'on compte avec les cas d'étiologie syphilitique qui n'ont pas réagi il reste encore un certain nombre de réactions négatives qui peuvent concerner des paralysies saturnines, alcooliques ou d'autre nature (certains auteurs tendent à réserver l'étiquette de pseudo-paralysie générale à ces méningo-encéphalites non spécifiques). Cependant il faut faire remarquer que si le pourcentage des réactions positives est encore assez élevé, c'est probablement, « que les paralysies générales syphilitiques sont de toutes les paralysies générales, les plus com-

munes et de beaucoup, celles qui ont toujours servi de modèle pour les descriptions classiques, celles qu'on a toujours dépeintes sans le savoir, sans tenir compte de leur origine syphilitique » (Fournier) et que ce sont de semblables paralysies générales qui ont servi aux études de séro-diagnostic.

Dans nos expériences nous nous sommes attachés à pratiquer, parallèlement à l'examen hémolytique, l'examen cytololique et l'albumo-diagnostic. Dans tous les cas de paralysie nous avons constaté une leucocytose plus ou moins abondante s'accompagnant d'une réaction albumineuse équivalente. Dès le début de nos recherches nous avions pensé que la réaction hémolytique était une traduction de la richesse du liquide céphalo-rachidien en principes albumineux et cellulaires ; mais un certain nombre de réactions nous ont montré l'absence de tout rapport constant entre la présence de lymphocytose dans le liquide et sa teneur en substances capables d'empêcher l'hémolyse. Il a été fréquent de rencontrer des liquides donnant une réaction nulle et qui cependant contenaient une quantité énorme de globules blancs.

Les cas 38, 41, 44 de notre tableau concernaient des paralytiques, avec antécédents syphilitiques précis chez deux d'entre eux et accidents d'*intoxication saturnine*.

Chez le premier de ces malades où la syphilis n'était pas avouée nous avons obtenu une réaction négative avec le sérum et très positive avec le liquide (lymphocytes et albumine en grosse proportion) ; chez le deuxième, qui avait déjà un an auparavant fourni une réaction

négative avec le liquide, le sérum fut faiblement positif et le liquide moyennement positif (lymphocytes et albumine en moyenne quantité.)

Chez le troisième dont la syphilis datait de vingt-cinq ans, la réaction sérique fut moyennement positive et la réaction avec le liquide négative (lymphocytes et albumine en petite quantité).

On pourrait dans le premier cas incriminer le plomb pour la non production de l'hémolyse, surtout que l'absence de réaction positive avec le sérum ne laisse pas soupçonner de syphilis; or nous avons eu l'occasion d'examiner un liquide céphalo-rachidien fortement chargé de leucocytes, contenant des traces de plomb et prélevé chez un travailleur de minium atteint de myélite saturnine; nous ne pûmes à plusieurs reprises obtenir de réaction positive avec ce liquide. Il nous est donc permis de penser qu'il ne s'agit pas de paraly sie générale saturnine chez notre premier malade.

Chez le dernier, il est fort probable, étant donnée la longue date de début de la syphilis, qu'il s'agissait cette fois de paralysie générale saturnine ayant produit une légère lymphocytose.

Dans le même ordre d'idée nous avons mis à part 4 cas de paralysie générale avec *alcoolisme* noté dans les antécédents (5, 51, 61, 85); deux avaient une syphilis avérée; chez ceux-ci à noter une réaction sérique-négative et une réaction fortement positive avec le liquide (lymphocytes et albumine en moyenne quantité); chez les deux autres une réaction faiblement positive avec le

liquide spinal (lymphocytes et albumine en faible proportion).

Cinq autres cas d'alcoolisme chronique avec démence, syndrome de Korsakoff, où la syphilis ne pouvait être mise en cause, nous ont donné un résultat négatif (voir tableau : aliénation mentale).

Par contre deux autres cas étiquetés alcoolisme chronique, avec accidents subaigus, nous ont fourni un diagnostic sérique négatif et une séro-réaction avec liquide positive (lymphocytes et albumine). S'agissait-il dans ces deux cas d'une paralysie générale syphilitique : cela est à penser ; on sait combien épineux est parfois le diagnostic entre une manifestation aiguë ou subaiguë de l'alcoolisme chronique et une paralysie générale ; on a donné la lymphocytose comme moyen de trancher la difficulté : dans nos cas celle-ci était existante.

Nous avons reponctionné quelques-uns des paralytiques dont le liquide céphalo-rachidien avait été une première fois étudié par Marie et Levaditi (*Ann. Inst. Past.*)

Quatre d'entre eux (13, 15, 20, 23) ont été rangés dans la première période :

Deux n'avaient pas réagi positivement ; leur liquide nous a fourni deux réactions positives faibles, leur sérum une réaction négative et faiblement positive. Les deux autres qui n'avaient donné qu'une faible déviation du complément, nous ont donné une réaction positive plus forte ; leurs sérums étaient respectivement positif et négatif.

Quatre autres ont été classés dans la deuxième période (26, 29, 41, 46).

Trois d'entre eux qui avaient présenté un séro-diagnostic négatif ont leur liquide qui a réagi assez fortement et leur sérum qui a été pour chacun d'eux positif, négatif et négatif. Le quatrième liquide positif à un faible degré la première fois l'a été plus fortement cette fois ; le sérum l'a été légèrement.

Enfin deux autres malades, à la troisième période de l'affection (51, 76) à réaction faiblement positive en 1907, ont très fortement réagi.

On voit par ces résultats que les progrès plus ou moins lents de la maladie ont fourni des réactions avec le liquide plus ou moins fortes.

Nous terminerons en disant quelques mots de plusieurs cas de *syphilis conjugale* qui ont mené leurs porteurs à la paralysie générale ou au tabes.

Un premier de ces cas concerne (54) un homme de quarante-neuf ans qui a été contaminé à vingt-deux ans ; sa femme est morte paralytique en 1906. L'homme seul, qui était à la troisième période de l'affection, a fourni une réaction sérique négative et une réaction avec le liquide très fortement positive ; la femme n'a pas été ponctionnée.

Un second cas de syphilis conjugale (69) concerne l'homme qui est paralytique (troisième période) et la femme qui est tabétique (tabes frustre.) La première femme du mari est morte paralytique. Le sérum de l'homme a réagi négativement ; le liquide a fourni une réaction moyennement positive. Le sérum et le liquide

de la femme ont réagi d'une façon moyennement positive.

Dans un troisième cas (78) l'homme seul a été ponctionné; son liquide a dévié le complément d'une façon moyenne.

Dans un quatrième (67-68), l'homme, syphilisé à vingt-six ans, dans la troisième période de la paralysie générale, a donné une réaction négative avec son sérum, une positive avec son liquide ; la femme a son sérum qui a réagi positivement.

Enfin un cinquième cas (89-90) a trait à un couple dont l'homme, à la deuxième période de la paralysie générale, a montré une réaction positive avec le liquide ; dont la femme, à la première période, a son sérum seul qui a réagi positivement.

La réaction de Wassermann dans le tabes, la syphilis cérébrale, les maladies mentales

Nous venons de rapporter les statistiques des auteurs qui ont recherché la déviation du complément dans la paralysie générale ; nous venons d'exposer les considérations qui découlent de l'étude du liquide céphalo-rachidien des mêmes paralytiques, il nous reste maintenant à examiner la question de la spécificité de la réaction de Wassermann en ce qui concerne la paralysie générale : une réaction positive obtenue avec un liquid-céphalo-rachidien donné doit-elle entraîner le diagnostic de paralysie générale (syphilitique), ou peut-elle se présenter avec d'autres affections syphilitiques du système nerveux ? Pour élucider ce point nous allons voir successivement les résultats obtenus, pour la recherche des anticorps, dans le tabes, la syphilis cérébrale, et différentes formes d'aliénation mentale.

A. — TABES

Etant données les relations étroites qui, de l'avis de la plupart des auteurs actuels, rattachent le tabes et la

syphilis; étant donnée également l'analogie qui existe entre la maladie de Bayle et l'ataxie locomotrice, il était tout indiqué de voir comment se comportait la réaction de Wassermann dans cette dernière.

Des recherches ayant suivi de près celles de Wassermann et Plaut, avaient prouvé que le liquide céphalo-rachidien des tabétiques provoquait dans un grand nombre de cas la fixation du complément, se comportant à ce point de vue comme celui des paralytiques.

Neisser, Bruck et Schucht avaient eu avec le liquide céphalo-rachidien de trois tabétiques deux résultats positifs (66,6 o/o).

Schutze avait soumis à l'épreuve du séro-diagnostic douze tabétiques dont sept hommes et cinq femmes. Ses résultats avaient été les suivants: huit fois la réaction avait été positive (66,6 o/o), quatre fois négative (33,3 o/o),

Marie et Levaditi avaient rapporté dans leur mémoire des *Annales de l'Institut Pasteur*, quatre cas de tabes examinés par eux et cinq cas de tabo-paralysie. Dans le premier groupe une seule des réactions avec liquide céphalo-rachidien fut positive (25 o/o). Dans le deuxième groupe, quatre réactions furent positives (80 o/o).

Le pourcentage dans le tabes pur ou associé était inférieur à celui que Marie et Levaditi avaient obtenu dans la paralysie générale puisqu'il n'atteignait que le chiffre de 55,5 o/o au lieu de 74,3 o/o.

Citron, à la clinique du professeur Kraus à Berlin, avait eu 15 tabétiques à étudier. Il les avait réparti en

quatre catégories : 10 n'avaient jamais suivi de traitement mercuriel ; 2 avaient été traités par à coups ; 2 avaient eu quelques frictions ; 1 seul avait suivi un traitement régulier.

Avec le sérum de ces malades il avait obtenu 12 résultats positifs (80 0/0) tandis qu'avec le liquide cérébro-spinal de 9 d'entre eux, il n'avait eu que 2 résultats positifs (22,2 0/0).

Les réactions positives se répartissaient ainsi : 9 pour la première catégorie (90 0/0) ; 2 pour la deuxième (100 0/0) ; 1 pour la troisième (50 0/0).

Le cas négatif de la première catégorie concernait un malade pour lequel le diagnostic était hésitant entre tabes et accidents saturnins et Citron faisait remarquer qu'on pouvait peut-être se trouver en présence d'un cas de tabes d'origine saturnine, à moins de penser que le plomb ait sur le virus syphilitique la même action qu'a le mercure.

Quant aux conclusions à tirer des expériences pour expliquer les rapports qui peuvent exister entre le tabes et la syphilis, Citron se tenait sur une certaine réserve avant de les formuler : « La présence d'anticorps dans un sérum prouve qu'il y a eu syphilis, mais il est impossible d'en déduire que le tabes a pour cause véritable la syphilis. »

Au cours d'une communication faite au XIV[e] Congrès international d'hygiène et de démographie tenu à Berlin en 1907, Citron professait toujours les mêmes idées. Conservant la même division en catégories que précédemment, dans la première il rapportait 21 cas de tabes

qui avaient donné 12 réactions très fortement positives (57,1 o/o), 5 faiblement positives (23,8 o/o) et 4 négatives (19,1 o/o) ; dans la deuxième catégorie, 5 cas qui avaient donné 3 réactions fortement positives (60 o/o), 1 faiblement positive (20 o/o) et 1 négative (20 o/o) ; dans la troisième catégorie, 7 cas qui avaient fourni une réaction fortement positive (14,2 o/o), 4 faiblement positives (57,2 o/o) et 2 négatives (28,6 o/o) ; dans la dernière catégorie, 6 cas qui avaient fourni 1 réaction fortement positive (16,6 o/o), 3 faiblement positives (50 o/o) et 2 négatives (33,3 o/o).

Fleischmann et Buttler avaient relaté les examens de 10 cas de tabès avec lesquels ils avaient eu 5 fois une réaction positive (50 o/o).

La statistique de Wassermann et Meier ne comprenait que 3 cas de tabes ayant fait l'objet d'un séro-diagnostic ; l'examen avait porté deux fois sur le liquide céphalo-rachidien et une fois sur le sérum sanguin. Dans ces cas la réaction fut positive (100 o/o).

Kroner avait obtenu avec le sérum sanguin des réactions positives dans 7 cas de tabes sur un total de 11 cas examinés (63,6 o/o). Le liquide céphalo rachidien n'avait donné qu'une réaction positive sur 3 (33,3 o/o). Dans 3 cas de tabes avec association de paralysie générale le sérum avait fourni 2 réactions positives (66,6 o/o) et, 1 liquide céphalo-rachidien, une réaction positive.

Raviart, Breton, Petit, Gayet et Cannac avaient examiné le liquide céphalo-rachidien de 4 malades atteints de paralysie générale avec tabes et d'un tabétique. Chez tous la réaction fut positive (100 o/o).

Le *séro*-diagnostic s'était montré, pour Fraenkel, positif sur 3 sérums de tabétiques (33,3 o/o).

Pour Blumenthal, 5 tabétiques au début de l'affection avaient, avec leur sérum, donné toutes les fois un résultat positif (100 o/o).

L'examen du sérum de 3 tabétiques n'avait fourni à Fleischmann aucun résultat positif (0 o/o). Les malades avaient été traités.

Stertz avait eu 3 résultats positifs sur 5 cas de tabes (60 o/o).

Jarkowski et Raychmann ont présenté il y a peu de temps à la Société de biologie les résultats d'une série de réactions obtenues avec le sérum et le liquide céphalo-rachidien de tabétiques et de paralytiques généraux. Ils prétendent, d'après leurs expériences, que le liquide est d'abord seul à provoquer la réaction de déviation, et qu'à mesure que l'affection avance, le sérum réagit à son tour positivement.

C'est le phénomène inverse, soit dit en passant, que nous avons observé. Un point important de leurs recherches est celui qui signale l'influence du traitement mercuriel sur la négativité de la réaction.

Marinesco à la séance de la Société de biologie de Bucarest du 28 mars 1909 a rappelé que sur 15 cas de tabes la *séro*-réaction lui a fourni 12 résultats positifs alors que le liquide ne lui en avait donné que 8.

Dans le tableau suivant nous exposons les résultats que nous avons obtenus. Sur les 17 tabétiques que nous avons examinés, la plupart dans le service de notre maître M. le Dr Launois, nous avons à la fois cherché la

réaction de Wassermann avec le liquide céphalo-rachidien et le sérum. Nous avons en plus examiné le liquide céphalo-rachidien au point de vue de sa teneur en albumine et en éléments figurés. Nous avons, autant que les renseignements nous l'ont permis, essayé de connaître, le plus exactement possible, la date du début apparent de l'affection, et l'époque de l'infection syphilitique, lorsque cette dernière était avouée ; dans deux colonnes spéciales nous avons relaté les résultats que nous avons eu à ce sujet. Nous n'avons pu ponctionner que 5 cas de tabes présentant associés des troubles mentaux symptomatiques de paralysie générale.

N°	Age	Diagnostic	Début	Antécédents	Décès	Sérum	Liqueur	Lymph.	Album.
1	54	tabes	il y a 10 ans			—	++	+++	+++
2	54	tabes		Σ à 20 ans	20 août 08	+	++	+	++
3	53	tabes et insuf. aort.	il y a 20 ans		21 juin 08	—	—	+	+
4	63	tabes				—	—	++	++
5	44	tabes	il y a 10 ans			—	++	+++	++
6	38	tabes	il y a 2 ans	Σ à 21 ans		+	—	+	++
7	40	tabes	il y a 5 ans			—	++	++	++
8	44	tabesfrust.				+	—	+	+
9	68	tabes				—	++	++	++
10	47	tabes avancé	il y a 20 ans			—	—	—	trouble
11	39	tabes, cécité	il y a 15 ans			—	++	+	+++
12	40	tabes		Σ à 23 ans		+	+	++	++
13	45	tabesfrust.		Σ à 25 ans		—	—	+	+
14	39	tabes	il y a 10 ans	Σ à 19 ans		—	+	++	++
15	42	tabes avancé	syphilis conjugale	Σ à 20 ans Σ à 22 ans		— +	++	+++	+++
16	45	tabesfrust.				+	+	+	++
17	—	tabesfrust. mari P.G.	syphilis conjugale	Σ à 29 ans			+	+	+
18	34	tabo P.G.				—	+	+	+
19	36	tabo P.G.			10 oct. 08		+	++	+ +
20	25	tabo P.G.					++	+++	++
21	—	tabo P.G.			14 fév. 09		++	++ +	+ + +
22	48	tabo P.G.			7 déc. 08		++	+	+

On voit d'une façon générale que sur 17 sérums la réaction fut positive 5 fois (29, 4 o/o), tandis que sur les 17 liquides spinaux elle le fut 10 fois (58, 8 o/o).

Le liquide céphalo-rachidien serait donc de beaucoup préférable au sérum pour rechercher les anticorps syphilitiques, contrairement à l'opinion de certains auteurs allemands. Cependant l'examen parallèle des deux humeurs est nécessaire, car il est des cas où la réaction est positive avec le sérum et négative avec le liquide céphalo-rachidien et inversement négative avec le sérum et positive avec le liquide céphalo-rachidien.

Nous pouvons, malgré le nombre assez restreint de malades examinés, dire que le phénomène de l'hémolyse est complet (réaction négative) avec le liquide céphalo-rachidien quand le tabes est au début ou à une période peu avancée. Dans ces cas, la plupart du temps, on obtient une réaction positive avec le sérum ; plus tard, dans les tabes confirmés et avancés, la réaction inverse se produit. C'est semblable phénomène que nous avons remarqué dans la paralysie générale. Il est une époque où, pour ainsi dire, on pourrait, grâce à la réaction, voir le virus syphilitique abandonner la circulation générale pour se localiser au névraxe. Cette constatation serait, comme nous l'avons vu également dans la paralysie, d'une grande importance dans la question si discutée du traitement mercuriel du tabes.

L'absence ou la présence de réaction positive dans le liquide céphalo-rachidien, serait le critérium cherché pour la merculiarisation ou l'abstention médicamenteuse. Malheureusement c'est peut-être beaucoup présu-

mer de ce phénomène, car la présence d'anticorps dans le liquide spinal est relativement tardive, et depuis longtemps déjà elle est devancée par l'apparition de la lymphocytose rachidienne traduisant la lésion méningée. Il est vrai que, si l'on s'en tient à la conception pathogénique du tabes émise par Nageotte, la méningite précédant l'évolution des lésions parenchymateuses médullaires et présidant en quelque sorte à leur formation, à cette époque de lymphocytose sans symptômes tabétiques nets, la réaction de Wassermann avec le liquide céphalo-rachidien est négative.

Ce ne serait que lorsque la sclérose envahit les cordons postérieurs, que le *lumbo*-diagnostic deviendrait positif. La période méningitique serait la seule bénéficiable d'un traitement au mercure. Ce médicament serait-il susceptible de faire disparaître ou d'empêcher l'apparition d'anticorps ; une nouvelle objection s'élève quand on pense que le mercure est tout à fait sans action sur la lymphocytose tabétique.

Etant donné le peu de cas de tabes que nous avons rencontré, nous n'avons pu soumettre à un traitement mercuriel prolongé ceux qui, suivant notre remarque auraient été susceptibles d'en bénéficier. Il nous a été ainsi impossible de voir quel était le bien fondé de notre supposition et quels résultats pratiques concernant le tabes, on pouvait retirer de la réaction de Wassermann. Rappelons toutefois que Jarkowski et Raychmann ont obtenu des réactions négatives avec le liquide céphalo-rachidien de tabétiques pris dans le service de notre

maître, le Dr Babinski, qui obtient de bons résulta avec le calomel principalement pour l'atténuation des douleurs fulgurantes.

Dans notre tableau nous avons rapporté 4 cas (3, 4, 10, 13) indiscutables de tabes où la réaction a été complètement négative. Le premier de ces malades (3) sur lequel on n'avait aucun renseignement touchant la syphilis, tabétique depuis vingt ans, n'offrait que de la lymphocytose rachidienne et une réaction albumineuse positive. Le second (4) étant mort, le diagnostic de tabes fut confirmé microscopiquement. Le troisième cas (10), tabes très avancé, n'a jamais pu donner de réaction lymphocytaire, seule la recherche de l'albumine a fourni un léger trouble. Une deuxième ponction faite à quelque temps d'intervalle n'a pas donné d'autres résultats ; il semble qu'à longue échéance, la réaction méningée finisse par s'épuiser. Enfin le dernier cas (13) concernait un homme qui avait eu la syphilis vingt ans auparavant et qui présentait le signe d'Argyll et l'abolition du réflexe achiléen ; chez lui, rien d'extraordinaire à ce que le sérum ne contienne plus d'anticorps étant donnée l'ancienneté de la syphilis ; et à ce que le liquide n'en contienne pas encore, le tabès étant au début. Nous insistons un peu plus particulièrement sur les cas 15, 16 et 17 qui ont trait à des *syphilis conjugales*.

Les cas 15 et 16 concernent le mari et la femme tous deux tabétiques.

Le mari a eu la syphilis il y a vingt-trois ans alors qu'il avait vingt-deux ans. Marié quelques mois après

son infection syphilitique, il a contaminé sa femme qui avait vingt ans. Cette dernière a eu successivement cinq fausses couches et enfants mort-nés à terme ; les premiers fœtus étaient couverts de syphilides. Deux enfants (sixième et septième grossesse) sont aujourd'hui vivants ; le premier a douze ans, le second huit ans. L'un de ces enfants a les pupilles inégales, irrégulières ; de plus il est strabique.

L'homme atteint de tabes frustre a une réaction positive avec le sérum et le liquide céphalo-rachidien.

La femme dont le tabes est avancé a une réaction négative avec le sérum et positive avec le liquide

Le cas 17 a rapport à l'un des sujets d'une syphilis conjugale.

Le mari est paralytique général (il en a été question plus haut), la femme tabétique frustre.

L'homme a été marié une première fois pendant sept ans, de vingt-sept ans à trente-quatre ans. Un an après le mariage sa femme a fait une fausse-couche. Elle est morte paralysée. Il s'est remarié après trois ans de veuvage, il y a neuf ans.

Sa nouvelle femme a fait une fausse couche au septième mois. A cette époque le médecin l'a soignée avec des pilules.

L'homme a eu une réaction positive avec le liquide et négative avec le sérum ; la femme une réaction positive avec les deux humeurs.

Sauf le cas (10) où le cyto-diagnostic et l'albumo-diagnostic ont été négatifs. Nous notons que ces deux

recherches nous ont toujours donné un résultat positif et que l'intensité de l'un a toujours été en corrélation avec l'intensité de l'autre ; le parallélisme n'existait pas quand il s'agissait des anticorps.

Pour ce qui concerne nos cas de *tabo-paralysie*, nous avons obtenu les cinq fois avec le liquide céphalo-rachidien une déviation du complément plus ou moins intense. Un seul sérum examiné a donné un résultat négatif.

Nous avons volontairement omis de mentionner dans notre tableau les cas qui nous avaient servi de témoins. La plupart concernaient des sujets atteints d'épilepsie, d'idiotie, de démences précoce et sénile et figureront plus loin. 1 cas de maladie de Friedreich, 2 cas de tumeurs cérébrales, 1 cas de chorée, 1 cas de polynévrite alcoolique, 5 cas d'hémiplégie (ramollissement et hémorragie) nous ont donné un résultat négatif tant avec le sérum qu'avec le liquide céphalo-rachidien. Un cas de myélite saturnine dont le liquide céphalo-rachidien nous avait donné une notable leucocytose avec précipité albumineux et traces de plomb, nous a fourni une réaction de Wassermann négative.

Des constatations qui précèdent nous conclurons que la réaction de Wassermann n'est pas spécifique de la paralysie générale ; elle est tout aussi fréquemment positive dans le tabès. Une réaction positive avec un liquide céphalo-rachidien veut dire qu'il existe dans ce liquide des anticorps (nous avons vu que ce que nous avons convenu d'appeler ainsi ne sont que des produits de réactions syphilitiques encore mal déterminés) ayant

leur point de départ dans des lésions des méninges et de la corticalité médullaire ; autrement dit, une réaction positive accompagnant un ensemble de symptômes paralytiques ou tabétiques, signifie que ces affections sont en rapport avec une syphilis antérieure qui a servi à leur développement. Que cette syphilis soit le facteur unique de la paralysie générale et du tabès, qu'elle n'en soit qu'une des causes déterminantes se greffant sur un terrain débilité ou surmené par des tares héréditaires ou acquises, la réaction de Wassermann ne tranche en rien cette question ; elle signifie simplement que la vérole est en cause dans les lésions de la paralysie générale et du tabès ; elle ne prouve rien de plus.

Si dans tous les cas positifs on peut affirmer la syphilis, d'un séro-diagnostic négatif on ne peut par contre exclure l'étiologie spécifique. Quant à la réaction positive obtenue avec le sérum, nous en dirons ce qu'en avait dit Citron : qu'il faut se tenir à cet égard sur une certaine réserve avant de déduire, d'après une seule réaction positive sanguine, que l'affection cérébro-spinale est en rapport étiologique avec la syphilis. La présence d'anticorps dans le sérum prouve qu'il y a eu syphilis ; il y a beaucoup de chances que la maladie nerveuse soit en rapport avec cette infection, mais c'est une simple présomption qu'il ne faudrait pas changer en affirmation ; il n'est permis de certifier que lorsque la réaction positive est obtenue avec le liquide spinal ; dans ce cas seulement la réaction sérique est intéressante

quand on peut la voir céder la place à la réaction du liquide.

B. — SYPHILIS CÉRÉBRALE ET CÉRÉBRO SPINALE

Après avoir pensé que la réaction de Wassermann serait particulière à la paralysie générale et au tabès, on s'est convaincu que, non seulement dans ces deux affections, mais aussi dans la syphilis cérébrale et quelques autres formes d'aliénation mentale, le liquide cérébro-spinal pouvait réagir positivement, dans des proportions toutefois moindres que dans la maladie de Bayle et l'ataxie locomotrice, et quelquefois même à titre exceptionnel.

Ainsi Neisser, Bruck et Schucht avec 4 liquides céphalo-rachidiens de malades atteints de syphilis cérébrale n'avaient obtenu que 1 résultat positif (25 o/o). Le sérum de semblables malades n'avait pas réagi (o o/o).

Schütze avait eu par contre des constatations généralement positives avec ses expériences. Il communiquait qu'il avait trouvé des anticorps dans le liquide céphalo-rachidien de 3 cas de pachyméningite syphilitique, dans 1 cas d'artérite syphilitique et dans 1 cas de syphilis cérébrale.

Marie et Levaditi avaient examiné deux malades atteints de syphilis cérébrale en foyer et n'avaient eu aucun résultat positif (o o/o). Nous avons vu au chapitre de la paralysie les conclusions que ces deux auteurs avaient tiré de ces constatations.

Morgenroth et Stertz n'avaient pas, eux non plus, trouvé de liquide donnant de réaction positive dans des cas de syphilis cérébrale (0 0/0).

Plaut ayant pu examiner une série d'affections cérébrales syphilitiques n'avait pu obtenir, en général, de réaction positive avec le liquide. Il ne l'avait trouvée que dans 3 cas ; un de ces cas était compliqué de tabès.

Wassermann et Meier avaient eu un sérum de syphilis cérébrale qui avait donné une réaction positive ; un sérum et deux liquides de pachyméningite leur avait fourni une réaction négative.

Kroner avait expérimenté le séro-diagnostic dans 4 cas de syphilis cérébrale : un liquide sur un avait été positif et un sérum sur trois.

Blaschko dans 6 cas d'affection cérébro-spinale d'origine syphilitique n'avait eu que quatre fois un résultat positif ; et Fraenkel deux fois dans 7 cas.

Plaut dans sa dernière publication, sur 20 liquides sous-arachnoïdiens, signalait 3 résultats positifs et 17 négatifs (15 et 85 0/0) ; et sur 20 sérums, 19 résultats positifs et 1 négatif (95 et 5 0/0).

Dans la plupart de ces statistiques les auteurs ne détaillent pas le genre d'affection cérébrale devant laquelle ils se sont trouvés ; ils ne mentionnent pas à quelle époque de la syphilis les accidents se sont présentés. Il est donc difficile de se faire opinion d'après les résultats obtenus.

Toutefois nous ferons remarquer que dans la syphilis cérébrale, il n'y a pas à s'étonner des résultats négatifs que peut donner le liquide céphalo-rachidien. En

effet nous avons déjà vu dans les chapitres précédents que la présence d'anticorps dans le liquide spinal est subordonnée à une altération méningée et corticale. Dans une gomme cérébrale éloignée de la corticalité, dans une lésion hémisphérique centrale due à une lésion d'artérite syphilitique par exemple, il est naturel que le liquide spinal ne fournisse aucun renseignement positif. Il n'en est plus de même si la lésion quoique localisée, se trouve être par hasard juxta-méningée.

Ici donc, contrairement à ce que nous avons dit pour la paralysie générale et le tabes, nous attacherons une valeur plus grave à la réaction sérique.

Dans le cours de nos recherches nous avons rencontré deux malades atteints d'*artérite syphilitique*.

Le premier était un homme de trente-neuf ans qui avait contracté la syphilis à vingt-deux ans. Il y avait six ou sept mois, à la suite d'un ictus, il avait eu une hémiplégie droite avec embarras de la parole ; il fut traité au mercure à cette époque. Au moment de l'examen il présentait une hémiparésie droite frappant surtout le membre supérieur, avec participation de la face ; il avait des troubles dysarthriques, de l'écoulement de la salive, de la gêne de la déglutition ; on notait de l'affaiblissement intellectuel et du rire et pleurer spasmodique Ces symptômes faisaient présumer une lésion de ramollissement siégeant au niveau de la région nucléo-capsulaire antérieure du côté gauche, due très probablement, étant donné l'état des autres artères, à de l'artérité syphilitique.

Le sérum sanguin avait fourni une réaction positive et le liquide une réaction négative.

Il s'agissait dans le second cas d'un homme de cinquante-huit ans qui avait eu la syphilis à vingt ans et pour laquelle il s'était très peu soigné. Il y a une vingtaine d'années était survenue une hémiplégie gauche. Depuis six mois s'étaient établis des troubles délirants s'accompagnant de symptômes d'ischiémie cérébrale. A l'autopsie on constatait de l'athérome intense de tout le système artériel cérébral, avec de l'épaississement méningé.

La séro-réaction avait été positive avec le sang et aussi avec le liquide céphalo-rachidien.

Dans ces deux cas la réaction sérique avait confirmé une syphilis existante ; mais tandis que dans le premier comme il s'agissait d'une lésion centrale, le liquide offrait une réaction négative, dans le second par contre où l'artérite était généralisée et pie-mérienne le liquide avait réagi positivement.

Nous avons examiné 3 malades syphilitiques ; ils étaient atteints d'*hémiplégie* à marche lente et progressive ; quelquefois ils étaient sujets à des crises épileptiformes et deux d'entre eux à de l'aphasie transitoire. A ces troubles somatiques s'ajoutaient des troubles de la mémoire, de l'affaiblissement intellectuel. de la stupeur.

Deux de ces 3 malades nous ont donné une réaction positive avec le sérum ; un seul, avec le liquide céphalo-rachidien a fourni un résultat faiblement positif.

Chez les 2 premiers la constatation nécropsique de

gomme fut faite. Chez le dernier il s'agissait probablement aussi de la même lésion, plus superficielle, ou bien d'une légère atteinte de méningo-encéphalite surajoutée.

Nous avons vu plus haut que 5 cas d'hémiplégie due à des hémorragies ou ramollissements chez des sujets où la syphilis n'était pas en cause (albuminuriques, cardiaques) n'avaient jamais donné de réaction positive tant avec le sérum qu'avec le liquide céphalo-rachidien.

Nous n'avons pu rencontrer de cas de *méningo-myélite* spécifique chez lesquels nous ayions pu faire la réaction de Wassermann.

La même recherche eût également été intéressante chez les sujets porteurs de *méningites syphilitiques*.

On sait que les réactions méningées sont de tous les âges de la syphilis. Dès l'apparition du cyto-diagnostic, l'étude du liquide céphalo-rachidien a montré l'existence d'une réaction méningée au cours des accidents nerveux de la SYPHILIS TERTIAIRE, comme au cours de l'évolution de la paralysie générale et du tabes. Cette réaction méningée est alors bien souvent révélée uniquement par la lymphocytose rachidienne, ou lorsqu'elle se traduit par des accidents cliniques, ce sont ceux d'une *méningite chronique et localisée*. Parfois on peut assister à des poussées aiguës qui se traduisent par des *attaques épileptiformes ou apoplectiformes*. Ces poussées ne révèlent qu'exceptionnellement l'allure clinique habituelle de la méningite aiguë. Cependant parmi le nombre des observations de *méningites* syphilitiques *aiguës* qui ont été rapportées, plusieurs cas ont trait à des accidents manifestement tertiaires.

Les accidents méningés inquiétants sont exceptionnels *période secondaire* de la syphilis ; aussi était-il classique de dire il y a quelques années encore que, en dehors de la céphalée, la syphilis ne déterminait que peu ou pas de troubles nerveux à ses phases initiales.

L'étude du liquide céphalo-rachidien a montré depuis que le système nerveux est fréquemment touché à la période secondaire de la vérole ; mais cette atteinte ne se traduit habituellement que par la réaction cellulaire des méninges, parfois mais rarement, associée à des troubles oculaires, des paralysies des nerfs craniens.

Il est tout à fait exceptionnel qu'on assiste au tableau clinique de la méningite aiguë. Si les accidents méningés aigus sont rares au cours de la période secondaire, de la syphilis, on rencontre assez fréquemment à cette période des *accidents* plus *localisés* et même tout à fait *latents* associés à une réaction cytologique du liquide céphalo-rachidien (paralysie faciale, névrite optique). Tous ces accidents précoces, habituellement fugaces présentent un rapport étroit avec la lymphocytose rachidienne ; ils disparaissent d'ordinaire en même temps que celle-ci ; mais l'absence de constatations anatomiques empêche d'établir le rapport pathogénique qui unit la réaction méningée et ces accidents qui peuvent, les uns être sous la dépendance de la méningite, les autres la conditionner. C'est dans le but d'éclaircir la pathogénie de la *céphalée syphilitique* que Milian, Crouzon et Paris avaient pratiqué la ponction lombaire chez plusieurs syphilitiques atteints de céphalée à diverses périodes de la vérole. Devant une constatation positive de la

lymphocytose, ils avaient conclu à l'existence d'une céphalée méningique au cours de la syphilis mais les recherches de nombreux auteurs ont cependant prouvé qu'il n'existe pas un rapport manifeste entre l'intensité de la céphalée et l'existence de la lymphocytose au cours de la période secondaire de la syphilis. Ravaut a montré qu'il y avait un rapport beaucoup plus constant entre la réaction méningée et l'existence des manifestations cutanées de la vérole, et cela sans qu'il existe de manifestations cliniques de l'atteinte du système nerveux.

La lymphocytose devient ainsi très fréquente aux premiers stades de la syphilis, ce qui faisait dire à Widal « que, au début de la période secondaire, alors qu'aucun symptôme nerveux n'est apparu, le virus syphilitique peut, dans certains cas, créer des réactions méningées légères, décelables seulement par la ponction lombaire, réactions qui, au seuil de la maladie, nous donnent la démonstration de la susceptibilité des centres nerveux pour la vérole ».

Ravaut a fait remarquer qu'il y a invasion du système nerveux par le virus, même en l'absence de tout symptôme morbide de ce côté, appréciable cliniquement, et que la réaction cellulaire méningée n'a d'importance que si les déterminations cutanées secondaires n'existent pas.

Il était important de rechercher comment le séro-diagnostic de Wassermann se comporte dans ces différentes atteintes des méninges par le virus syphilitique, depuis la méningite tertiaire et secondaire, chronique et aiguë, jusqu'à la simple lymphocytose qui est en collération avec les accidents cutanés de la période secondaire.

Levaditi, Ravaut et Yamanouchi ont voulu élucider en partie cette question. Ils ont examiné dans le service de Thibierge le liquide céphalo-rachidien d'un certain nombre de syphilitiques aux divers stades de l'infection. La grande majorité de leurs malades ne montraient aucune manifestation pouvant plaider en faveur d'une localisation encéphalo-médullaire de la vérole. Chez quatre d'entre eux on pouvait reconnaître seulement quelques troubles nerveux sans localisation précise (dépression nerveuse, inégalité pupillaire).

Voici le tableau qui résumait leurs constatations :

Σ^2	Σ^3	Σ nerveuse	Réact. Sérum	Réact. Liquid.	Lymph.	Album.
Σ. 1 mois 1/2. Roséole.			++	—	++	—
1 mois. Roséole.			++	—	—	—
2 mois. Papules.			++	—	+	—
2 mois. Papules.			++	—	++	—
3 mois. Roséole			++	—	+	—
4 mois. Roséole.			++	—	—	—
7 mois. Iritis.			+	—	—	—
10 mois. Papules.			+	—	+	—
	Σ. 11 ans.		+	—	—	—
	20 ans. Anévrys.		+	—	—	—
	21 ans. Gommes.		+	—	—	—
		Σ. 4 ans. Céphalée.	—	+	++	+
		Insuff. aort. Argyll.	++	—	—	—
		12 ans. Argyll.	+	—	++	+
		9 ans. Dépress. nerveuse.	—	—	—	—

On peut se rendre compte que dans les cas d'exanthème méningé avec leucocytose arachnoïdienne accompagnant une forte éruption secondaire, la réaction de Wassermann a toujours été négative, quoique 5 fois sur 8 le cytodiagnostic ait été positif. Dans les 3 cas de syphilis tertiaire, le liquide céphalo-rachidien n'a révélé aucune trace de lymphocyte, aucune trace d'anticorps. Quant aux quatre malades syphilitiques présentant, l'un de la céphalée, deux autres le signe d'Argyll et le dernier de la dépression nerveuse, la réaction avec leur liquide céphalo-rachidien n'a été qu'une fois positive. Ces résultats n'ont rien qui puisse nous étonner puisque nous avons vu que, même dans les cas de tabes et de paralysie générale au début, la réaction de Wassermann était pour la plupart du temps négative et qu'elle avait besoin pour se traduire d'une atteinte assez profonde des centres nerveux.

Nous signalerons que Morgenroth et Stertz ont trouvé des anticorps dans le liquide céphalo-rachidien d'un cas de syphilis secondaire avec atrophie optique et Plaut dans un cas de syphilis avancée avec signe d'Argyll.

Nos recherches nous ont conduit aux mêmes constatations que Levaditi et Ravaut. Dans le tableau que nous avons dressé pour la syphilis en évolution, nous avons relaté 3 cas de céphalée (16, 18 et 28), à la période secondaire ou préroséolique, dans lesquels le liquide céphalo-rachidien n'a produit aucune déviation du complément bien que le cyto-diagnostic fût positif ; dans le premier (16) et le dernier (28) de nos cas la lymphocy-

tose avait son importance puisque l'éruption cutanée n'était apparue qu'environ un mois après chez le n° 16 au bout de quelques jours chez le n° 28 qui présentait en outre de l'excitation maniaque que le traitement mercuriel fit disparaître. Dans le second (18) de nos cas, la lymphocytose était, avec beaucoup de probabilité en rapport avec l'éruption papuleuse.

Un syphilitique (21) couvert de syphilides papulo-croûteuses, que nous avons ponctionné, nous a donné une forte leucocytose arachnoïdienne et pas de réaction de Wassermann positive.

Un autre malade (33) ayant eu un chancre de la lèvre un an et demi auparavant, atteint d'irido-cyclite depuis quatre mois, ne nous a pas non plus donné de séro-diagnostic positif avec son liquide. Il est vrai qu'il avait déjà pris une centaine de pilules de protoiodure et reçu vingt-six piqûres d'huile grise; cependant une faible lymphocytose avait pu être décelée chez lui.

Enfin, un homme de cinquante trois ans (45), atteint de cancer de la langue, ayant eu la syphilis trente ans auparavant, présentant le signe d'Argyll, nous a fourni avec son liquide céphalo-rachidien une lymphocytose marquée sans séroréaction positive.

Etant donné le résultat négatif que fournit la réaction de Wassermann dans les cas de méningite localisée et chronique, il faudrait voir comment elle se comporte dans les méningites aiguës; cette recherche n'a pas encore été faite. Toutefois nous signalerons que M. Guénot dans la *Gazette des Hôpitaux* (10 juin 1909) a rapporté un cas d'*épilepsie syphilitique secondaire*

avec lequel il avait étudié la réaction de Wassermann. A un premier examen la réaction fut positive quoique à un faible degré (le malade avait déjà suivi un mois de traitement mercuriel) ; huit jours après, elle fut négative, le malade semblant à cette époque guéri de ses accidents convulsifs.

Il serait intéressant, s'il en était de même dans les autres cas aigus, de voir la réaction apparaître positivement et disparaître ensuite assez rapidement sous l'influence d'un traitement. Ce phénomène serait à opposer à la lenteur d'apparition de la déviation du complément dans les cas d'atteintes chroniques des centres cortico-méningés.

C. — ALIÉNATION MENTALE

La réaction de Wassermann qui avait surtout intéressé les expérimentateurs pour les résultats qu'elle peut donner dans la paralysie générale, le tabes, et la syphilis cérébrale, n'avait été que rarement recherchée dans les différentes maladies mentales. Ce n'est qu'à titre de témoins disséminés au cours des différentes réactions, et non en séries, que les auteurs avaient examiné le sérum ou le liquide céphalo-rachidien de quelques déments précoces, déments séniles, épileptiques, idiots. Marie et Levaditi avaient soumis au séro-diagnostic le liquide céphalo-rachidien de 3 épileptiques, 2 déments traumatiques, 4 déments précoces, 3 idiots et imbéciles, 1 mélancolique, 1 persécuté. Tous ces cas n'avaient jamais donné de résultat positif.

Raviart, Breton, Petit, Cannac et Gayet ont recherché chez 400 malades des asiles d'Armentières et de Bailleul, la réaction de Wassermann.

Nous avons déjà signalé leurs résultats pour ce qui concerne la paralysie générale et le tabes. Nous rapportons ci-dessous la suite de leur mémoire.

I. — **Réaction de Wassermann dans certaines formes d'aliénation mentale autres que la paralysie générale et le tabes.** — Guidés par l'idée que la *chorée chronique d'Huntington* n'est peut-être pas sans étiologie avec la syphilis, ils ont porté leurs investigations chez 2 choréiques. Le liquide céphalo-rachidien de l'une des malades, leur a fourni une réaction positive ; celui de l'autre une réaction négative. Ils se demandent à ce propos si la syphilis héréditaire n'est pas susceptible d'atteindre, dans le système nerveux, des générations successives de malades.

Dix-neuf *déments précoces* ont été ponctionnés ; 5 résultats furent positifs, parmi lesquels 1 cas concerne un syphilitique, un autre un paralytique général infantile, un troisième porteur de stigmates de syphilis héréditaire.

Neuf *déments vésaniques* ont donné 9 résultats négatifs.

Sur 11 *déments organiques*, 3 résultats positifs furent notés. Les 3 sujets correspondant avaient le signe d'Argyll.

Dans 5 cas de *démence sénile*, trois fois la réaction fut positive. Ici encore signe d'Argyll chez les trois.

Parmi les 31 malades atteints d'*épilepsie essentielle*, cinq fois le séro-diagnostic fut positif.

II. — **Arrêts de développement des facultés intellectuelles.** — Les *imbéciles épileptiques* ont fourni aux expérimentateurs 6 résultats positifs sur 15 ; 73 autres *imbéciles* ont donné 22 résultats positifs.

En ce qui concerne l'*idiotie*, Ravaut, Breton, Petit, ont pensé qu'il serait intéressant de voir si cette infirmité psychique ne serait pas liée à l'hérédo-syphilis. Leurs recherches ont porté sur 86 idiots dont 25 étaient en même temps épileptiques. Sur ces derniers ils comptaient 9 résultats positifs ; sur les autres 21. En outre 72 semi-idiots ont été examinés ; 10 d'entre eux étaient épileptiques : sur ceux-ci à noter 4 résultats positifs et 14 sur les autres.

III. — **Stigmates de syphilis héréditaire.** — Chez 68 sujets à réaction positive qui pouvaient être considérés comme hérédo-syphilitiques, Raviart, Breton et Petit ont constaté quatre fois la déformation dentaire caractéristique, quatre fois la kératite, sept fois la surdité, vingt-sept fois le strabisme, six fois le front olympien, quatre fois le nez en lorgnette. L'épilepsie existait vingt fois. Chez 7 malades ils ont vu le tibia en lame de sabre.

La réaction de Wassermann et les stigmates de l'hérédo-syphilitique s'observaient le plus souvent chez un même sujet. De leurs recherches les auteurs concluaient : « Qu'il est permis de penser que la syphilis joue dans l'étiologie de l'idiotie et de l'imbécillité principalement, un rôle plus important qu'on ne l'avait supposé jusqu'ici. »

On sait en effet, d'après les travaux de Bourneville et Brissaud, que les observations où la syphilis est avouée par l'un des ascendants des idiots et arriérés sont assez rares. Bourneville dans une communication au Congrès de Limoges a relevé que sur 2.702 garçons idiots, on n'en trouve que 20 (0,75 0/0) chez lesquels l'un des parents est syphilitique ; sur 482 filles, on en trouve que 2 (0, 41 0/0).

Cet auteur a signalé aussi que sur 420 idiots, 19 présentaient des lésions dentaires susceptibles d'être rattachées à l'hérédo-syphilis, mais que sur 1 seul de ces 19 cas, la syphilis avait été relevée chez l'un des générateurs. Toutefois, on a objecté qu'il est extrêmement difficile de savoir si les ascendants sont syphilitiques, que les stigmates d'hérédo-syphilis sont inconstants, et qu'il est aujourd'hui prouvé que les enfants issus de parents syphilitiques quoique ne portant aucun stigmate, n'en restent pas moins prédisposés aux affections cérébrales de la vérole ; témoins les cas de paralysie générale juvénile où la syphilis étant avouée par l'un des procréateurs, on ne trouve, outre la méningo-encéphalite, aucune lésion spécifique chez les petits malades.

A côté de ces cas où l'hérédo-syphilis détermine chez les jeunes sujets des lésions cérébrales qui entraînent l'arrêt de développement du cerveau, il se peut qu'il en soit d'autres où l'action de la syphilis soit, sinon aussi marquée, du moins aussi grave pour l'individu ; la syphilis héréditaire serait ainsi une cause de débilité mentale.

Nous pouvons encore ajouter que parmi les cas d'idiotie que Raviart, Breton et Petit ont annoncé, se trou-

vaient des enfants atteints de paralysie générale. L'on sait que lorsque cette affection survient dans le jeune âge, il est souvent impossible de la différencier de l'idiotie. « Quant à ce qui est de confondre l'idiotie congénitale ou acquise avec la paralysie générale juvénile, dit Régis, cela est possible, mais avec cette différence que ce n'est pas l'idiotie qui est prise pour de la paralysie générale juvénile, au contraire la paralysie générale qui peut être prise pour de l'idiotie. »

Rien d'étonnant que dans ce cas les résultats positifs de Raviart, Breton, Petit soient plus élevés qu'on ne s'y attendrait ; toutefois ce sont les seuls expérimentateurs, avec Plaut, qui aient obtenus un taux si élevé de réactions positives.

Plaut s'est surtout attaché à la recherche de la réaction avec le sérum de divers débiles ; ce n'est qu'exceptionnellement qu'il s'est servi du liquide céphalo-rachidien ; nous relevons dans sa statistique 4 réactions positives avec liquide spinal et 3 réactions positives avec le sérum chez des *paralytiques généraux infantiles*.

Avec le sérum d'enfants *imbéciles*, il obtint 9 résultats positifs et 4 négatifs ; avec le sérum d'enfants imbéciles avec signe d'Argyll, 2 résultats positifs ; avec celui d'enfants *hydrocéphales* 1 résultat positif, 2 négatifs ; avec celui d'enfants *dégénérés* 2 résultats positifs et 1 négatif.

Récemment Roubinovitch et Levaditi ont communiqué à la Société de Biologie les résultats que le sérodiagnostic de Wassermann leur a fourni avec le sérum et le liquide céphalo-rachidien de 15 *déments précoces*. Ils concluaient que l'absence de réaction positive avec

le liquide spinal prouve que les altérations cérébrales qui caractérisent la démence précoce ne sauraient être attribuées à l'infection par le tréponème. Si, chez quelques rares malades, ils ont constaté que le sérum est actif en ce qui concerne la fixation du complément, c'est que probablement il existait chez eux une syphilis tout accidentelle et n'ayant aucun rapport de causalité avec la démence. Nous avons à notre tour étudié la méthode de Wassermann chez plusieurs catégories de malades. Comme on peut s'en rendre compte par le tableau suivant, 11 cas *d'épilepsie* ne nous ont jamais donné de réaction positive avec le liquide céphalo-rachidien, une fois le sérum a réagi positivement ; 9 *débiles* (débiles, imbéciles, idiots) ont eu leur sérum positif deux fois et négatif dans les autres cas ; 4 liquides céphalo-rachidiens sur 4 ont été négatifs.

Un cas de *chorée chronique* n'a pas réagi, de même 3 cas de *démence précoce* et 2 cas de démence sénile ; sur 5 cas de *démence organique*, 2 sérums ont été positifs ; il s'agissait de deux malades ayant eu respectivement la syphilis huit ans et quatre ans auparavant. Ce qui est plus intéressant, c'est que l'un des 2 liquides céphalo-rachidiens a réagi positivement ; il est fort probable qu'il s'agissait d'une lésion localisée corticale, atteignant également les méninges.

Deux malades avec *confusion mentale* ont présenté une réaction négative. Quant aux 7 *alcooliques chroniques*, il en a été question quand nous avons parlé de la paralysie générale

N°	Age		Réaction Sér.	Réaction Liqu.	Lymp.	Album
1	17	Epilepsie.		—	—	—
2	17	Epilepsie.		—	—	—
3	17	Epilepsie.		—	—	—
4	17	Epilepsie.		—	—	—
5	38	Epilepsie.		—	—	—
6	20	Epilepsie.		—	—	—
7	49	Epileps.e.		—	—	—
8	18	Epilepsie.		—	—	—
9	18	Epilepsie.		—	—	—
10	28	Epilepsie.	+	—	—	—
11	9	Epilepsie.	—	—	—	—
12	17	Imbécilité.	—			
13	46	Débilité mentale.	—			
14	42	Débilité mentale.	—	—	—	—
15	27	Débilité mentale.	—	—	—	—
16	25	Débilité mentale.	+			
17	17	Idiotie.	—			
18	18	Idiotie.	—			
19	17	Idiotie.	—	—	—	—
20	17	Idiotie.	+	—	—	—
21	22	Chorée.	—	—	—	—
22	20	Démence précoce.	—	—	—	—
23	25	Démence précoce.	—	—	—	—
24	23	Démence précoce.	—	—	—	—
25	63	Démence sénile.	—			
26	65	Démence sénile.		—	—	—
27	62	Démence organique. Σ il y a 8 ans.	++	++	+	+
28	46	Démence organique. Σ il y a 4 ans.	+	—	—	—
29	60	Démence organique.	—	—	—	—
30	70	Démence organique.	—			
31	67	Démence organique.	—			
32	69	Confusion mentale.	—	—		
33	25	Confusion mentale.	—	—	—	—
34	37	Alcooiisme chronique (?)	—	+	+	+
35	52	Alcoolisme chronique (?)	—	—	++	+
36	52	Alcoolisme. Saturnisme.	—	—	—	—
37	40	Alcoolisme chroniquc.	—	—	—	—
38	38	Alcoolisme chronique.	—	—	—	—
39	53	Démence alcoolique.	—	—	—	—
40	35	Psychopolynévrite.	—	—	—	—

Contrairement à l'opinion de Plaut, et conformément à celle de Levaditi, nous attachons moins d'importance à la réaction sérique qu'à la réaction avec liquide céphalo-rachidien.

Nous avons vu que 5 de nos précédents malades avaient eu le sérum positif ; rien n'empêche une syphilis accidentelle d'évoluer chez eux étant donné leur âge (vingt-huit, vingt-cinq, dix-sept, soixante-deux, quarante-six ans ; les deux derniers du reste étaient des syphilitiques avérés) de prouver sa présence par la déviation du complément et cependant ne pas avoir de rapport de cause à effet avec l'épilepsie ou la débilité du sujet contaminé.

Il serait important, pour élucider le doute et l'objection qui pourraient s'élever à ce sujet, de ponctionner de jeunes enfants, à l'âge où il leur serait impossible de contracter la vérole, au lieu d'étudier des jeunes gens et des adultes. Que leur sérum réagisse positivement, cette constatation aurait, il nous semble, plus de valeur, car l'hérédo-syphilis serait plus susceptible d'être pour une certaine part dans l'étiologie de leur affection cérébrale.

Parmi nos 5 malades il existait peut-être des sérums positifs par hérédo-syphilis, mais comment le savoir puisque la syphilis acquise pouvait être en cause.

Syphilis héréditaire nerveuse

On sait que le processus syphilitique provoque chez le jeune enfant des troubles nerveux appréciables non seulement cliniquement mais aussi par l'examen cytologique du liquide céphalo-rachidien (lymphocytose).

Que donne la réaction de Wassermann dans ces cas ?

Nous avons parlé chemin faisant de la *paralysie générale juvénile* d'origine hérédo-syphilitique.

Les lésions gommeuses chez l'hérédo sont rares ; la syphilis héréditaire produit surtout l'*hydrocéphalie* et la *méningite*.

Nous avons vu trois nourrissons dont l'âge variait de un à deux ans, atteints de convulsions, avec tension des fontanelles. Chez eux la réaction a été positive une fois avec le liquide céphalo-rachidien.

Elle le fut de même chez une petite fille présentant des accidents méningés (contracture de la nuque, somnolence, convulsions par intervalles).

Cinq autres enfants atteints de méningite tuberculeuse n'ont pas donné de réaction positive.

Les lésions vasculaires de l'hérédo-syphilis sont très fréquentes ; elles provoquent des ramollissements et des hémorragies, déterminant plus tard des lésions de l'encéphale dont la sclérose est l'aboutissant. Erlenmeyer et Kœnig ont montré le rôle joué principalement par la syphilis dans l'étiologie de la paralysie infantile.

Deux de ces malades dont nous avons étudié et le sérum et le liquide, nous ont fourni des résultats positifs.

A propos de nos recherches sur les tabétiques, nous avons signalé un cas de syphilis conjugale ancienne, le mari étant à présent tabétique frustre et la femme tabétique avancée.

L'un des 2 enfants vivants venus après 5 fausses couches, présentait de l'inégalité et de l'irrégularité pupil-

laire avec abolition du réflexe à la lumière et strabisme.

Cet enfant a eu une réaction positive avec son sérum.

CONCLUSIONS

Sans parler des méthodes de précipitation et d'agglutination qui donnent des résultats peu sûrs ou nuls, il existe un séro-diagnostic de la syphilis, imaginé par Wassermann et basé sur la méthode biologique de déviation du complément de Bordet-Gengou. Cette réaction était due primitivement, suivant la pensée de son auteur, à la combinaison d'antigènes et d'anticorps syphilitiques ; puis on s'est aperçu qu'il ne s'agissait plus d'antigènes et d'anticorps dans le sens exact du mot, c'est-à-dire de substances jouant un rôle actif dans les phénomènes d'immunisation, mais de substances qui abondent dans les humeurs des syphilitiques, dont la nature jusqu'à présent est encore inconnue et que plusieurs auteurs tendent à rapprocher des globulines et lipoïdes.

Si la réaction de Wassermann perd de sa spécificité au point de vue théorique, elle conserve une certaine valeur pratique pour le diagnostic de la syphilis.

De l'avis de la plupart des expérimentateurs, toute réaction positive prouve que l'organisme, dont l'humeur a servi à faire l'épreuve, est infecté par le trépomène. De l'avis de ces mêmes expérimentateurs, il peut

se faire que des cas où la syphilis est avérée ne réagissent pas positivement ; la négativité de la réaction n'a jamais de valeur.

Le séro-diagnostic a été appliqué avec succès à l'étude de la paralysie générale et du tabes par beaucoup d'auteurs. Nous avons obtenu une forte proportion de résultats positifs dans ces deux affections, nous avons noté que la réaction s'obtient avec le sérum sanguin et le liquide céphalo-rachidien, et qu'elle passe par une série de fluctuations dans ces deux humeurs, débutant par le sérum dans les cas jeunes, pour s'obtenir définitivement avec le liquide seul à la période ultime de la maladie.

Rappelant les conclusions précédentes au sujet de l'nterprétation des résultats de l'expérience, nous pouvons dire que la réaction de Wassermann, pratiquée parallèlement au cyto-diagnostic peut être d'un certain intérêt pour le diagnostic des affections para-syphilitiques.

La réaction étudiée dans les cas de syphilis cérébrale ne nous a donné que des résultats moins nets.

Les différentes formes d'aliénation mentale (démences, précoce, sénile, organique, traumatique, alcoolique ; arrêts de développement des facultés intellectuelles ; épilepsie) où la syphilis n'était pas en cause ne nous ont donné que des réactions négatives.

En terminant, nous dirons que diverses affections à agents pathogènes voisins ou parents du tréponème (trypanosomes, spirilles) provoquent la réaction de Wassermann au même titre que la syphilis ; mais ces affections étant rares dans nos contrées, et cette cause

d'erreur étant connue, il reste au séro-diagnostic de la syphilis une portée pratique, ou plutôt relativement pratique, car, étant donné son emploi délicat, il reste la propriété exclusive des laboratoires organisés *ad hoc* ; il est difficile, à moins de grandes simplifications, qu'il passe dans la pratique journalière de la clinique.

BIBLIOGRAPHIE

Alt (K.). — Die Plaut-Wassermann'shen Untersuchungen ueber syphilitische Antistoffe bei Paralytikern Psychiatr. Neurol. Wochensch., 1906, n° 36.

Ambard. — Rôle des lipoïdes dans les phénomènes de l'hémolyse. Semaine médicale, 1908, n° 30.

Delille (Armand.). — Anticorps, Antigènes. Déviation du complément. Monographies cliniques, n° 55.

Arthus. — Eléments de chimie physiologigue, p. 136.

Axamit (O.). — Bakierienextrat und Komplementablenkung. Zentralblatt für Bakt., 1906, s. 349.

Bab (H.). — Antistoffe in der cerebro-spinalflüssigkeit von Paralytikern D. M. W., 1906, n° 49.

Bar (P.) et *Daunay* (R.). — Valeur de la réaction de Wassermann au point de vue du diagnostic de la syphilis latente chez le nouveau-né. Soc. biolog., 1908, n° 22.

— Recherches sur le séro-diagnostic de la syphilis pendant la grossesse, chez la nourrice et le nouveau-né XII[e] session. Soc. obstét. de France, oct. 1908.

Bauer (J.). — Zur Méthodik des Serologischen Luesnachweises. D. M. W., 1908, n° 16.

— Znm Wesen der Wassermann'schen Luesreaktion. B. K. W. 1908, n° 17.

— Simplification de la technique du séro-diagnostic de la syphilis. Semaine médicale, 1908, n° 36.

— (Diskussion). Vortrag über die Statistik und die klinische Bedeutung des Wassermannschen Verfahrens. W. K. W., 1908, n° 51..

Bauer (R.) und *Meier* (G.). — Zur Technik und klinischen Bedeutung der Wassermannschen Reaktion. W. K. W., 1908, n° 51.

Beckers. — Zur sérodiagnostik der Syphilis. M. M. W., 1909, n° 2.

Beneke (R.). — Zur Wassermann'schen Syphilisreaktion B. K. W., 1908, n° 15.

Bergmann. — Démonstration der Wassermann-Neisser. Bruckschen Sérologischen Untersuchung bei Lues. M. M. W., 1909, n° 1.

Bergmann (G. v.) und *Keuthe* (W.). — Die Hemmung der Hæmolyse durch inaktivierte menschliche Seren. Zeitschrift für expériment.Path. und Thérap., 1906, Bd. 3 Heft 2.

Biologie médicale. — Syphilis expérimentale et diagnostic de la syphilis, 1908, n° 1.

Blaschko (A.).— Die Bedeutung der Serodiagnostik für die Pathologie und Therapie der Syphilis. B. K. W., 1908, n° 14.

— (Diskussion.) B. K. W., 1908, n° 11, 12, 13.

— Die Klinische Verwertung der Wassermannschen Reaktion. M. M. W., 1909, n° 4.

— (Fleichmann, Citron). — Die Serodiagnostik und

ihre Bedeutunq für die Pathologie und therapie der Syphilis. B. K. W.. 1902, n° 9.

Blumenfeld. — Ueber neuere Serodiagnostische Proben bei Syphilis auf grund eigener Untersunchugen. W. K. W., 1908, n° 26.

Blumenthal. — Serumdiagnostik bei Syphilis. B. K. W., 1908, n° 11 et D. M. W., 1908, n° 6.

Blumenthal (F.) und *Udo Wile* (J.). — Ueber komplemeutbindende Stoffe in Harn Syphilitischer. B. K. W., 1908, n° 22.

Boas Harald und *Hauge* (G.). — Zur Frage der Komple ment tablenkhung bei Scarlatina. B. K. W. 1908, n° 34.

Bordet. — Sur le mode d'action des sérums préventifs. Ann. Inst. Past., avril 1896.

— Les sérums hémolytiques. Ann. Inst. Past., 1900, n° 5.

— Sur le mode d'action des sérums cytolitiques et sur l'unité de l'alexine dans un même sérum. Ann. de l'Instit. Pasteur, 1901, n° 5.

— Les propriétés des anti-sensibilisatrices et théories chimiques de l'immunité. Ann. de l'Inst. Past., 1904, n° 10.

— Méthode de mise en évidence des sensibilisatrices et ses applications récentes. Académie royale de Médecine de Belgique, 26 mai 1906.

Bordet (J.) *Gay* (F.-P.). — Sur les relations des sensibilisatrices avec l'alexine. Ann. de l'Inst. Past., 1906, n° 6.

Bordet et *Gengou* (O.). — Sur l'existence de substances sen-

sibilisatrices dans la plupart des sérums anti-microbiens. Ann. de l'Inst. Past., 1901, n° 5.

Bruck (B.). — Zur biologischen Diagnose von Infektionskrankheiten. D. M. W., 1906, n° 24.

— Ueber spezifische Immunkœrper gegen gonococcen. D. M. W., 1906, n° 34.

— (Diskussion) Syphilisreaktion. W. K. W., 1908, p. 1039.

Carl Bruck und *Léo Cohn*. — Scharlach und Serumreaktion auf Syphilis. B. K. W., 1908, n° 51.

Bruck und *Stern*. — Die Wassermann. A Neisser Bruckssche. Reaktion bei Syphilis. D. M. W., 1908, n° 10 et 12.

Von Calcar (L.-P.). — Zur serodiagnose der Syphilis. B. K. W., 1908, n° 4.

Calmette. — Méthode de Noguchi pour le séro-diagnostic de la syphilis. Presse Médicale, 1906, n° 26.

Cernovodeanu (M^lle^) et *Henri* (V.). — Différence entre le sérum chauffé à 56 degrés et le sérum normal. Soc. Biol., 1905, 20 mai.

Charrier. — Les anticorps syphilitiques dans le liquide céphalo-rachidien. Thèse de Paris, 1907.

Citron. — Die Serodiagnostik der Syphilis, B. K. W., 1907, n° 43.

— Ueber Komplemeutbindungsversuche bei infectiœsen und postinfectiœsen Erkrankungen (Tabesdorsalis, etc.) sowie bei Nahrstoffen, D. M. W., 1907, n° 29.

— Erwiderung auf die Arbeit von Weil und Braun, B. K. W., 1907, n° 49 et 50.

— Die Bedeutung der modernen Syphilis forschung für die Bekampfung der Syphilis. B. K. W., 1908, n° 11.

— (Diskussion), B. K. W., 1908, n° 11, 12, 13.

Citron (*Fleischmann, Blaschko*) (J.). — Demonstration einer neuen Methode zur Serodiagnostik der Lues, B. K. W., 1908, n° 9.

Citron (J.) und *Karl Reicher*. — Untersuchungen über das Fettspaltungsvermœgen syphilitischer Sera und die Bedeutung der Lipolyse für die Serodiagnostik der Lues, B. K. W., 1908, n° 30.

Coenen. — Serumreaktion für Syphilis. B. K. W., 1908, n° 11.

Cohen (C.). — Die Seradiagnose der Syphilis in der Ophtalmologie. B. K. W., 1908, n° 18.

— Kurze Erwiderung an Hernn Leber, B. K. W. 1908, n° 24.

Danielopolu (D.). — Sero-réaction de la syphilis dans les affections de l'aorte et des artères. Soc. Biol., 1908, n° 19.

Delille (A.). — Réaction de Wassermann dans le liquide céphalo-rachidien des paralysies générales, Soc. méd. hôpit., 1907, n° 37.

Denis. — Trois cas intéressants présentant la réaction de Wassermann. Soc. clinique des hôpit. Bruxelles, 9 janvier 1909.

Derselbe. — Ueber spezifische Immunkœrper gegen gonokokken. D. M. W., 1906, n° 19.

Detre (L.). — Ueber den Nachweis von spezifischen Syphilis Antisubstanzen und deren Autigenen bei Luetikern, W. K. W., 1906, n° 21.

Detre und *Bregovsky* (E. v.). — Die Serumreaktionen der Syphilis. W. K. W., 1908, n° 50.

Dopter. — Sensibilisatrice spécifique dans le sérum des malades atteints de dysenterie bacillaire. Soc. Biol., 18 mars 1905.

Eichelberg (F.). — Zur praktischen Verwertbarkeit der Wassermann'schen Sérumreaktion auf Lues und über das Vorkommen derselben bei Scharlach. M. M. W., 1908, n° 22.

Eisler (V.). Ueber Komplementablenkung und Lezithinausflockung. W. K. W., 1908, n° 13.

Eitner (E.). — Ueber den Nachweis von Atikœrpern im Sérum eines Leprakranken mittels Komplementablenkung. W. K. W., 1906, n° 51.

Elias Neubauer, *Porges* und *Salomon*. — Ursache der besonderen Reaktionen luetischer Sera, W. K. W., 1908, n° 11.

— Ueber die spezifizitat der Wassermann'schen syphilisreaktion. W. K. W., 1908, n° 18.

— Theoretisches über die Serumreaktion auf syphilis. W. K. W., 1908, n° 21.

— Ueber die Methodik und Verwend barkeit der Ausflockungsreaktion für die Serodiagnose der Syphilis W. K. W., 1908, n° 23.

Esmein et *Parvu*. — Diagnostic de la nature syphilitique de certaines cirrhoses au foie par la séro-réaction de Wassermann (anticorps dans le sérum et l'ascite). Soc. Biol., 1909, n° 3.

Falloise (A.). — Contribution à l'étude des sérums précipitants. Ann. de l'Inst. Past., 1902, n° 11.

Feilchenfeld (L.). — Ueber die Verschlimmerung der Tabes und progressiven Paralyse durch unfælle. B. K. W., 1908, n° 5.

Feuerstein (L.). — Serodiagnostik bei Lues, W. K. W., 1908, n° 38.

Fischer (W.). — Klinische Betrachtungen über die Wassermann'sche Reaktion bei Syphilis. B. K. W., 1908, n° 4.

— Die Bewertung der Wassermannschen Reaktion für die Fruhdiagnose und die Therapie. Med. Klin., 1909, n° 5.

Fischer und Meier. — Ueber den Klinischen Wert den Wassermanns'chen serodiagnostik bei syphilis. D. M. W., 1907, n° 52.

Fleischmann (*Blaschko, Citron*). — Zur Theorie und Praxis der Serumdiagnose der Syphilis. B. K. W., 1908 n° 9.

— B. K. W.. 1908, n° 10.

— (Diskussion). B. K. W., 1908, n° 11.

Fleischmann (P.), *Buttler*. — Serumdiagnosis of syphilis The Journal of the american medical association, 1907, n° 11.

Foix et *Mallein*. — Réaction de Bordet-Gengou vis-à-vis streptocoque dans la scarlatine. P. M., n° 97.

Fornet. — Die Præzipitatreaktion. M. M. W., 1906, n° 38.

— Zur Præcipitinreaktion bei Syphilis. B. K. W., 1908, n° 2.

— Ueber moderne Serodiagnostik : mit besonderer Berücksichtigung der Prætzipitine ünd opsonine. M. M. W. 1908. n° 4.

— Technique des divers procédés employés pour le séro-diagnostic de la syphilis. Sem. méd., 1908, n° 19.

— Die Wassermann, A. Neisser, Bruscksche Reaktion bei Syphilis. D. M. W., 1908, n° 19.

Fornet ünd Schereschewsky. — Serodiagnose bei Lues, Tabes, und Paralyse durch spezifische Niedersohlæge. M. M. W., 1907, n° 30.

— Spezifische nirderschlæge bei Lues, Tabes und Paralyse. D. M. W. 1907, n° 41.

— Gibt es eine spezifische Præzipitatreaktion bei Lues und Paralyse? M. M.W., 1908, n° 6.

— Ueber die Spezifitat der Pracipitatreaktion bei Lues und Paralyse. B. K. W., 1908, n° 18.

Fornet, Schereschewsky, Eisenzimmer und Rosenfeld. — D. M. W., 1907, n° 41.

Fraenkel und Much. — Zur Wassermann'schen Syphilis diagnose durch Serumuntersuchung. B. K. W., 1908, n° 18.

— Ueber die Wassermann'sche Serodiagnostik der Syphilis. M. M. W., 1908, n° 12.

Friedberger (E.). — Hat die Methode der Komplementablenkung eine Bedeutung für die Diagnose der Lyssa? W. K. W., 1907, n° 29.

Friedberger (E.) *und Moreschi* (C.). — Ueber die Antiamboceptoren gegen die Komplementophile Gruppe des Amboceptors, B. K. W., 1906, n° 31.

Fritz ünd Kren (O.). — Ueber den Wert der Serumreaktion bei Syphilis nach Porges-Meier ünd Klausner. W. K. W., 1908, n° 12.

Frouin. — Sur la formation de sérums exclusivement agglutinants ou hémolytiques. Soc. Biol., 1907, n° 3.

Galewsky. — Ueber die Bedentung der serologischen untersuchungsmethode für die Pathologie und Therapie der Syphilis. M. M. W., 1909, n° 1.

Gaston. Balzer, Danlos et *Fournier.* — Séro-diagnostic chez une malade atteinte de chancre syphilitique de l'amygdale. Soc. française derm. et syph., 2 juillet 1908.

Gay (F.-P.). — Déviation de l'alexine dans l'hémolyse. Ann. de l'Inst. Past., 1905, n° 10.

Gengou (O.). — Contribution à l'étude de l'alexine des sérums normaux. Ann. de l'Inst. Past., 1901, n°s 2 et 4.

— Sur les sensibilatrices des sérums actifs contre les substances albuminoïdes. Ann. de l'Inst. Past., 1902, n° 10.

Grosz (S.) *ünd Volk* (R.). — Serodiagnostische untersüchungen bei Syphilis. W. K. W., 1908, n° 18.

— Weitere serodiagnostische untersuchungen bei Syphilis. W. K. W., 1908, n° 44.

Guénot. — Epilepsie syphilitique secondaire. Gaz. hôpit., 1909, n° 65.

Halberstædter (L.), *Müller* (E.), *und Reiche* (A.). — Ueber Komplementbindung bei syphilis hereditaria, Scharlach und anderen Infektionskrankfreiten. B. K.W., 1908, n° 43.

Hallion (L.). — Notions générales sur les anticorps. P. M. 1906, n° 78.

— Spécificité des anticorps, sensibilisatrice et alexine, P. M., 1906, n° 82.

— Les anticorps. La déviation du complément. P. M., 1908, n° 34.

Hamm (A.). — Beobachtungen über Bakterienkapseln auf Grund der Weïdenreichschen Fixations methode. Zentralb. f. Bakt Bd XLIII, Heft 3.

Hanck. — Die praktische Bedeutung der Wassermann-Neisser-Bruckschen syphilisreaktion. M. M. W., 1909, n° 4.

Hancken. — Ueber serodiagnostik der Lues. M. M. W., 1909, n° 1.

Hartoch et *Yakinoff.* — W. K. W., 1908, n° 40.

Hidego Noguchi. — Journal of experimental medicine, mars 1909.

Hoffmann. — Dermat. Zeitschr., 1906, vol. 13, f 8.

— Experimentelle untersuchungen über die Infektiositæt des syphilitischen Blutes. D. M. W., 1906, n° 13.

Hoffmann und Blumenthal (F.). — Die Serodiagnostik der Syphilis ünd ihre Verwertbarkeit in der Praxis. Dermat. Zeistschr., Bd. XV, H. 1, 1908.

Fritz Hœhne. — Ueber das Verhalten des serums von Scharlachkranken bei der Wassermannschen Reaktion auf Syphilis. B. K. W., 1908, n° 38.

Hugo Hecht. — Eine Vereinfachung der Komplementbindungsreaktion bei Syphilis. W. K. W., 1908, n° 50.

Iscovesco. — Les savons du sérum. Leur action hémolytique. Rôle protecteur des lipoïdes globulaires. Soc. Biol., 1908, n° 14.

— Les lipoïdes. P. M., 18 juillet-1er août-20 août 1908.

Iscovesco et *Foucaud.* — Rôle antihémolytique de la cholestérine à l'égard des savons. Soc. Biol., 1908, n° 14.

Jarkowski et *Racjhman*. — Quelques remarques sur la réaction de Wassermann dans le tabes et la paralysie générale. Soc. Biol., 1909, n° 14.

Karewski (F.). — Ueber die Bedentung der Wassermann'schen Syphilisreaktion für die chirurgische Differentialdiagnose. B. K. W., 1908, n° 1.

Klausner (E.). — Vorlänfige Mitteilung über eine Methode der Serumdiagnostik bei Lues. W. K. W.. 1908, n° 7.

— Ueber eine Méthode der Serumdiagnostik bei Lues. W. K. W., 1908, n° 11.

— Ueber die Serumdiagnose bei Syphilis. W. K. W., 1908, n° 13.

— Prazipitationsphänomen mit destillertem Wassermann im Sérum syphilitischer. W. K. W., 1908, n° 26.

Knoepfelmacher und (W.) *Lehnadorff* (H.). — Komplement bindungs-versnögens des sérums von müttern hereditar luetischer. Säuglinge. W. K. W., 1908, n° 13.

Kraus, Müller, Nobl, Finger. — Zür Serum diagnose der Lues. W. K. W., 1908, n° 10.

Kraus (R.) et *Schiffmann* (J.). — Sur l'origine des anticorps, Précipitines et agglutines. Ann. de l'Inst. Past., 1906, n° 3.

Kraus und Volk. — Experimentelle Studien über lokale Immünitat bei Syphilis Vakzine und Tuberkulose. D. M. W., 1905, s. 1.687.

— Aus dem. Sitzungsbericht des k. k. gesellschaft dei Aerzte zu Wien. W. K. W., 1907, n° 17.

Kroner (K.). — Ueber den differentiell-diagnostischen Wert der Wassermann'schen serodiagnostik bei Lues

für die innere Medizin und die Neurologie. B. K. W., 1908, n° 4.

Landsteiner. — XIV. internat. Kongress für Hyg. und Démograph. Berlin, 1907.

Landsteiner et *Mucha*. — Centralb. f. Bakt., 1907, vol. 39, n° 17, 19. W. K. W., 1906, n° 45.

Landsteiner und Müller. — (Diskussion) Syphilisreaktion W. K. W., 1908, p. 1.076.

Landsteiner (R.), *Müller*, *Potzl* (O.). — Ueber Komplementbindungsreaktionen mit dem Serum von Dourinetieren. W. K. W., 1907, n° 46.

— Zur Frage der Komplementbindungreaktion bei syphilis. W. K. W., 1907, n° 50.

— Bemerkungen zü den Mittellungen von Prof. Wassermann (n°s 50 et 51, 1907). B. K. W., 1908, n° 2.

Lang. — W. K. W., 1908, n° 44.

Laubry. — Réaction de Wassermann au cours des anévrismes de l'aorte. Soc. Biol., 1909, 1er mai.

Leber (A.). — Berichtung zu der arbeit von C. Cohen. B. K. W., 1908, n° 20.

Lesser (F.). — Zu Welchen schlüssen berechtigt die Wassermann'sche Reaktion ? Med. Klin., 1908, n° 9.

Fritz Lesser. — Tabes und Paralyse im Lichte der neueren Syphilisforschung. B. K. W., 1908, n° 39.

Leuchs (J.). — Ueber die diagnostische zuverlæssigkeit und die Spezifizitæt der Komplementbindungsmethode bei typhus und Paratyphus. B. K. W., 1907, n° 3.

Levaditi (C.). — L'immunité d'après la théorie des « chaînes latérales ». Toxines et antitoxines. P. M. 1900, n° 95.

— Bactériolysines et cytotoxines. P. M. 1901, n° 70.

— La séro-réaction de la syphilis. P. M. 1907, n° 41.

— Question de la syphilis au XIV^e^ congrès international d'hygiène et de démographie de Berlin, 23-29 sep. 1907. P. M. 1907, n° 90.

— Séro-diagnostic de la syphilis. Soc. de l'intern. hôpit.

Levaditi et *Nattan-Larrier*. — Réaction des lipoïdes dans la piroplasmose canine. Soc. Biol., 1909, n° 3.

Levaditi, *Ravaut* et *Yamanouchi*. — La localisation nerveuse de la syphilis et les propriétés du liquide céphalo-rachidien. Soc. Biol., 1908, n° 16.

Levaditi et *Roché*. — La syphilis. Libr. Masson, 1909.

Levaditi et *Roubinovitch*. — Rôle de la syphilis dans l'étiologie de la démence précoce. Gaz. hôpit., 1909, n° 62.

Levaditi et *Yamanouchi*. — Soc. Biol., 1907, 21 décembre.

— Réaction de la déviation du complément dans la maladie du sommeil. Bulletin de la Soc. de pathol. exotique, 1908, n° 1.

— La séro-réaction de la syphilis et de la paralysie générale. Soc. Biol., 1908, n° 1.

— Réaction des lipoïdes dans les trypanosom et les spirilloses expérimentales. Bull. de Soc. de pathol. exot., 1908, n° 3.

— La séro-réaction de la syphilis et de la paralysie générale. Soc. Biol., 1908, n° 8.

Levaditi, *Yamanouchi* et *Laroche*. — Diagnostic précoce de la syphilis par la méthode de Wassermann. Soc. Biol., 1908, n° 15.

Lode (A.). *und Ballner* (F.). — Zur Methodik der Komplementbindung. M. M. W., 1908, n° 10.

Lœhlein. — Wassermannschen Reaktion. M. M. W., 1909, n° 2.

Marie (A.). — Le contrôle de Wassermann dans le traitement des accidents parasyphilitiques. Soc. de méd. de Paris, 25 avril 1908 et Rev. pratique des malad. cutan. et vénér., 1908, n° 4.

— Séro-diagnostic en psychiatrie. Rev. de psychiat., 1908, n° 10.

Marie (A.) et *Levaditi.* — La réaction des anticorps syphilitiques dans la paralysie générale et le tabes. Soc. méd. hôpit. S. 21 déc. 1906.

Marie (A.) et *Levaditi.* — Anticorps syphilitiques dans le liquide céphalo-rachidien des paralysies générales et des tabétiques. Soc. Biol., 22 décembre 1906. Ann. de l'Inst. Past., 1907, n° 2.

— Action du liquide céphalo-rachidien des paralysies générales sur le virus syphilitique. Soc. Biol. S., 11 mai 1907.

— Anticorps syphilitiques et paralysies générales. XVII[e] Congrès de Med. neurol. Genève-Lausanne.

— et *Yamanouchi.* — La réaction de Wassermann dans la paralysie générale. Bull. Soc. Biol., 1908, n° 4.

— Réaction hémolytique comparée du sérum et du liquide céphalo-rachidien des aliénés paralytiques. Soc. med. hôpit., 1908, n° 6.

Marinesco. — Sur le diagnostic de la paralysie générale et du tabes par les nouvelles méthodes. Soc. Biol., 1909, n° 14.

Mauriac. — Conclusions fournies par 300 cas de réaction de Wassermann. Soc. Biol., 1909, n° 14.

Mayer (André). — Etudes ultra-microscopiques sur quelques colloïdes organiques. Soc. Biol., 6 et 20 juillet 1907.

Meier (G.). — Die Tecnik, Zuverlæssigkeit ünd klinische Bedeutung der Wassermann'schen Reaktion auf Syphilis. B. K. W., 1907, n° 51.

— Scharlach und Serodiagnostik auf Syphilis. Mediz. Klin., 1908, n° 36.

Metchnikoff. — Recherches sur la destruction extra-cellulaire des bactéries. Ann. Inst. Past., juin 1895.

Meyer. — Recherches de la fixation du complément dans la coqueluche. Soc. med. Berlin, 15 juillet.

Michælis (L.). — Die Wassermann'sche Syphilisreaktion. B. K. W., 1907, n° 35.

— Pracipitinreaktion bei Syphilis. B. K. W., 1907, n° 46.

— und *Lesser* (F.). — Erfahrungen mit der serodiagnostik der Syphilis. B. K. W., 1908, n° 6.

Milian. — Liquide céphalo-rachidien. Steinheil, 1904.

Montreuil (M^lle). — La réaction de Wassermann. Thèse de Paris, 1909.

Morax. — Les nouveaux procédés de diagnostic de la syphilis, 1907.

Moreschi. — B. K. W., 1905, n° 27.

— Ueber den Wert des Komplementablenkungs Verfahrens in der bakteriologischen Diagnostik. B. K. W., 1906, n° 38.

Morgenroth-Stertz. — Syphilitische Antikorper in liquor cerebrospinalis von Paralytikern. Wirchow's Arch. 1906, Bd. 188, HI.

Much (H.) und *Eichelberg*. — Die Komplementlbindung mit

Wætzrigen Lucsxetkrakt bei nichtsyphilitischen Krankheiten. Mediz. Klinik, 1908, n° 18.

Müsham (H.). — Die klinische Leistungsfæhigkeit der Serodiagnostik bei Lues. B. K. W., 1908, n° 1.

Müller (R.). — (Diskussion). W. K. W., 1907, n° 17.

— Zur Verwertbarkeit und Bedeutung der Komplementbindungsreaktion für die Diagnose der Syphilis. W. K. W., 1908, n° 9.

Müller und *Oppenheim*. — Uber den nachweis von Antikorpern im Serum eines an Arthritis gonorrhoica Erkrankten mittels der Komplementablenkung. W. K. W., 1906, n° 29.

Neisser (A.). — Ueber die Fortschritte unserer Kenntnisse in Pathologie, Diagnose und Therapie der Syphilis. B. K. W., 1908, n° 21, 22, 26.

Neisser (A.), *Bruck* (C.) und *Schucht* (A.). — Diagnostische Gewebs und Blutuntersuchungen bei syphilis. D. M. W., 1906, n° 48.

Neisser und *Sachs* (H.). — Ein Verfahren zum forensischen nachweis der Herkunft des Blutes. B. K. W., 1905, n° 44.

— Die forensische Blut differenzierung durch antihæ molytische Wirkung. B. K. W., 1906, n° 3.

Nicolle. — Une conception générale des anticorps et de leurs effets. Ann. Inst. Past., 1908, n° 3.

Nobl und *Arzt*. — Zur Serodiagnostick der Syphilis. W. K. W., 1908, n° 9.

Oppenheim. — Der gegenwærtige Stand der Lehre und der Therapie der Syphilis. Mediz. Klinik, 1908, n° 6.

— Ueber Lezithinwirkung bei Syphilis. W. K. W., 1908, n° 19.

Peritz (G.). — Lues, Tabes, und Paralyse in ihren œtiologischen ünd therapeutischen Bezichungen züm Lecithin. B. K. W., 1908, n° 2.

Pick (L.) und *Proskauer* (A.). — Die Komplementbindung als Hilfsmittel der anatomischen Syphilidiagnose. Medizi. Klinik, 1908, n° 15.

Plaut (F.). — Untersuchungen zur syphilis. Diagnose bei Dementia paralytica und Lues cerebri. Monatsch f. Psybh., 1907, n° 2.

— Ueber den gegenwærtigen stand des serologischen Lues nachweises bei den syphilidogenen Erkrankungen des Centralnervensystems. M. M. W., 1907, n° 30.

— Serodiagnostik der Syphilis. M. M. W., 1908, n° 24.

— Die Wassermamsche Serodiagnostik der syphilis in ihrer anwendung auf die Psychiatrie, 9 Fischer in Jena, 1909.

Plaut (F.) und *Heuch* (W.). — Zur Fornet'schen Præcipitat Reaktion bei Lues ünd Paralyse. B. K. W., 1908, n° 24.

Plaut (F.) und *Heuck* (W.) und *Rossi*. — Gibt es eine spezifische Præzipitatreaktion bei Lues und Paralyse. M. M. W., 1908, n° 2.

Porges (Otto). — B. K. W., 1907, n° 51.

— Versuche latreffend das Wesen der Serodiagnostik der Lues. D. M. W., 1908, n° 1.

— Eine methode der Serodiagnose der Syphilis. M. M. W., 1908, n° 7.

— Zur serodiagnostick der Syphilis. M. M. W., 1908, n° 17; B. K. W., 1908, n° 19.

Porges, Grosz, Volk und *Kraus*. — Methode der Serodiagnose der Syphilis. W. K. W., 1908, n° 6.

Porges (O.) und *Meier* (G.). — Ueber die Rolle der Lipoïde bei der Wassermann'schen Syphilis reaktion. B. K. W., 1908, n° 15.

Purckhauer (R.). — M. M. W., 1909, n° 14.

Queyrat (L.). — La syphilis maligne précoce est-elle de la syphilis. Soc. méd. hôpit., 1908, n° 27.

Ranzi. — Ueber Komplementablenkung durch serum und organe. W. K. W., 1906, n° 51.

Raviart (G.), *Breton* (M.), *Petit* (G). — Recherches sur la réaction de Wassermann chez 400 aliénés. Soc. Biol. S., 29 février 1908.

— Aliénation mentale et réaction de Wassermann, P. M. 1908, n° 71.

Remy (L.). — Contribution à l'étude des sérums hémolytiques. Ann. Inst. Pasteur, 1905, n° 12. Ann. Inst. Pasteur, 1906, n° 12.

Ricklin (E.). — Le séro-diagnostic de la syphilis. Rev. internat. de clinique et de thérapeutique, 1908, n° 3, 4, 5.

Riecke. — Ueber die Bedentung der Wassermann'schen seroreaktion für die Klinick. M. M. W., 1909, n° 2.

Rolly. — Die Wassermannche Seroreaktion bei Lues und anderen Infektionskrankheiten. M. M. W., 1909, n° 2.

Romme. — La réaction de Wassermann en chirurgie. P. M., 1908, n° 10 ; P. M., 1909, n° 19.

Sachs. — Des modifications du sérum sanguin par le chauffage. Sem. med., 1908, n° 26.

Sachs et *Altmann*. — Ueber die Wirkung des oleinsauren Natrons bei der Wassermannschen Reaktion auf syphilis. B. K. W., 1908, n° 10.

Sachs (H.) und (K.) *Altmann*. — Ueber den Einfluss der Reaktion aüf Zustandekommen der Wassermann'schen Komplementbindung bei Syphilis. B. K. W., 1908, n° 14.

Sachs und *Rondoni*. — Beitræge zur Theorie und Praxis der Wassermannschen. Syphilis-reaktion. B. K. W., 1908, n° 44.

Schereschewsky J.). — Serumreaktion bei Scharlach und masern. M. M. W., 1908, n° 15.

Schütze (A.). — Experimenteller Beitrag zur Wassermann'schen serodiagnostik bei Lues. B. K. W., 1907. n° 5.

Seligmann. — Beitræge zur Frage der sogenannte Komplementbindung. B. K. W., 1907, n° 32.

Seligmann und *Klopstock* (F.). — Ueber Serumreaktionen bei Scharlachkranken. B. K. W., 1908, n° 38.

Semaine médicale. — Les résultats des recherches sur le sérum des scarlatineux sont-ils de nature à enlever à la séro-action de Wassermann sa valeur pratique. Sem. méd., 1908, n° 42.

Sicard. — Le liquide céphalo-rachidien. Collection Leauté.

Slatineano et *Danielopolu*. — Réaction de fixation avec le sérum et le liquide des lépreux en présence de l'antigène syphilitique. Soc. Biol., 1908, n° 29.

Soustzo (fils). — Les nouvelles données relatives à la séro-réaction de la syphilis dans la paralysie générale par la méthode de Wassermann. Ann. méd. psychol., 1908, n° 1.

Spilmann et *Lamy*. — A propos du séro-diagnostic de la syphilis. Soc. Biol., 1908, n° 12.

Stern. — Zur Technik der Serodiagnostik der syphilis, B. K. W., 1908, n° 32.

Stertz. — Die serodiagnostik der paralyse und der postsy philitischen Erkrankungen des nervensystems. B. K. W., 1908, n° 26.

Tissier et *Girault*, *Boissard*, *Brindeau*, *Bonnaire*. — Sur le diagnostic de l'hérédo-syphilis. Soc. d'obsté. de Paris, 16 janvier 1908.

Tschernogubow. — Eine einfache methode der serumdiagnose bei Syphilis. B. K. W., 1908, n° 47.

Udo (J.) *Wile*. — Comparative Experiments on the Presence of Complement Binding Substances in the Serum und Urine of Syphilitics. The journal of the American med. Associat., 3 octobre 1908.

Uhlenhuth. — Komplementablunkung und Bluteiweitz differenzierung. D. M. W., 1906, n° 31.

Victor (Henri). — Etat actuel de nos connaissances sur le mécanisme de l'immunité. Sem. méd., 1er septembre 1907.

Wassermann A. — Zur diagnostischen Bedeutung der spezifischen Komplement fixation. B. K. W., 1907, n° 1.

— Die Immunitatswissenschaft und ihre Bedeutung für die Praxis. D. M. W., 1907, n° 16.

— Ueber die Entwicklung und den gegenwærtigen Stand der serodiagnostik genüber Syphilis. B. K. W., 1907, n°s 50 et 51.

— Ueber die Serodiagnostik bei Syphilis. W. K. W., 1907, n° 12.

Wassermann. — Die Serodiagnostik der Syphilis und ihre Bedeutung für die ærztliche Praxis. M. M. W., 1908, n° 17. B. K. W., 1908, n° 18.

— Ueber die Serodiagnostik der Syphilis und ihre praktische Bedentung für die Medizin. W. K. W., 1908, n° 21.

Wassermann und *Leuchs* (J.). — B. K. W., 1907, n° 49.

Wassermann und *Bruck* (C.). — Experimentelle studien über die Wirkung von Tuberkelbacillen Præparatin auf den tuberculœs erkrankten Organismus. D. M. W., 1906, n° 12.

Wassermann und *Citron.* — Ueber die Bezichungen des serums zu gewissen Næhztoffen. Zeitech. f. experim. Pathologie, 1907.

Wassermann und *Meyer.* — Zur Klinischen Werwertung der serumdiagnostik bei Lues. D. M. W., 1907, n° 32.

Wassermann, Neisser, Bruck. — Eine Serodiagnostik Reaktion bei Syphilis. D. M. W., 1906, n° 19.

Wassermann, Neisser, Bruck, Schuht. — Weitere Mitteilungen über den Nachweis specifisch luetisch Substanzen bei Komplement Verankerung. Zeitsch. f. Hyg., 1906. Bd. L. 55. H. 3.

Wassermann und *Plaut* F.. — Ueber das Vorhandensein Syphilitischer Antistoffe in den Cerebrospinal flüssigkeit von Paralytikern. D. M. W., 1906, n° 44.

Weil. — Ueber den Lues antikorpernachweïs im Blute von Luctiken. W. K. W., 1907, n° 18.

Weil E. und *Braun* H.. — Ueber antikorperbefunde bei Lues, Tabes und Paralyse. B. K. W., 1907, n° 49.

Weil und *Braum* (H.). — Ueber die Entwicklung und den gegenwærtigen Stand der Serodiagnostik genüber Syphilis. B. K. W., 1907, n° 52.

— Ueber die Blecinflussung von Antistoffen durch alkoholische organextrakte. W. K. W., 1908, n° 2.

— Ueber die Rolle der Lipoïde bei der Reaktion auf Lues. W. K. W., 1908, n° 5.

— Ueber die Entwichlung der Serodiagnostik bei Lues. W. K. W., 1908, n° 17.

— Ueber positive Wassermann. A. Neisser. Bruksche Reaktion bei nichtluetischen Erkrankungen. W. K. W., 1908, n° 26.

Weil und *Nakajama*. — Ueber den Nachweis von Antituberkulin in tuberkulosen Gewebe. M. M. W., 1906, n° 21.

Weygandt. — Syphilitische Antistoffe in der cerebrospinal, flussigkeit bei Tabes dorsalis. D. M. W., 1907, n° 30.

Wolff-Eisner. — Die Vitale Antikorperreaktion in Vergleich zur Komplementbindungsmethode bei Tuberkulose und Syphilis. Mediz. Klinik, 1908, n° 11.

Zabolotny. — Centralb. f. Bak, 1907, n° 44.

Zeissler (Johannes). — Die Wassermannsche Reaktion be, Scharlach. B. K. W., 1908, n° 42.

— Demonstration der Technik der Wassermann'schen Reaktion auf Syphilis bei Anwendung Kleinster Blutmengen. W. K. W., 1908, n° 43.

— Der gegenwærtige Stand der Pathologie und Therapie der Syphilis. W. K. W., 1908, n° 19.

— Bulletins et mémoires de la Soc. méd. des hôpit. de Paris (Soc. med. hop.).

— Comptes rendus des séances de la Soc. Biol. (Soc. Biol.).

— Berliner Klinische Wochenschrift (B. K. W.).

— Deutsche medizinische Wochenschrift (D. M. W.).

— Medizinische Klinik (Med. Klin.).

— Münchener medizinische Wochenschrift (M. M. W.).

— Wiener medizinische Wochenschrift (W. M. W.).

Vu : Le Président de la thèse
GILBERT BALLET

Vu: le Doyen
LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris
L. LIARD

Imp. de la Faculté de médecine, Henri JOUVE, 15, rue Racine, Paris.